

2 Literaturübersicht

2.1 Definition des Begriffs equines Sarkoid

Beim equinen Sarkoid handelt sich um einen mesenchymalen Tumor, der vom Bindegewebe ausgeht. Jackson (1936) prägte den Begriff equines Sarkoid, um diese Tumorart von anderen fibroepithelialen Tumoren wie Papillomen, Fibromen, Fibrosarkomen und Granulomen zu unterscheiden. Das equine Sarkoid ist der am häufigsten vorkommende Tumor der Equiden. Die in der Literatur angegebenen Prozentangaben reichen von 12,9% bis 60% (Strafuss et al. 1973; Sullins et al. 1986).

Bezüglich seiner Dignität wird es als semimaligne eingestuft. Bei der Beurteilung der Dignität von Tumoren werden folgende Merkmale unterschieden:

- Wachstumsgeschwindigkeit
- Wachstumsform
- Rezidiv- und Metastasenbildung
- Differenzierungsgrad

Maligne Tumore wachsen in der Regel schnell, invasiv und neigen zur Rezidiv- und Metastasenbildung. Histologisch sind sie wenig differenziert und zeichnen sich durch Atypie und Polymorphie der Zellen aus. Die Zellen sind unterschiedlich groß und man findet eine Verschiebung der Kern-/Plasmarelation zugunsten des Kerns. Weitere Merkmale sind pathologische Mitosen, Kernpolychromasie und Nukleolenvergrößerung durch Chromosomenaberration und unterschiedlichem DNS-Gehalt der Tumorzellen (Aneuploidie). Benigne Tumore wachsen meist langsam und expansiv. Metastasierung wird nicht beobachtet, Rezidive können jedoch auftreten. Sie sind gut differenziert und weisen bezüglich ihres DNS-Gehaltes Diploidie auf. Semimaligne Tumore, wie das equine Sarkoid, wachsen invasiv und neigen zur Rezidivbildung. Metastasen in anderen Organen werden jedoch nicht beobachtet (Weiss 1990).

2.2 Ätiologie

Bezüglich der Ätiologie des equinen Sarkoids werden unterschiedliche virale Infektionen diskutiert. Zu nennen sind an dieser Stelle das **equine Papillomvirus** (Trenfield et al. 1985), ein **Retrovirus vom C-Typ** (Cheevers et al. 1982 u. 86; Fatemi-Nainie et al. 1982 u. 84) und das **bovine Papillomvirus** (Olson u. Cook 1951; Voss 1969; Ragland u. Spencer 1968 u. 69; Teifke u. Weiss 1991, Teifke 1994). In den meisten Veröffentlichungen wird von einer Beteiligung des bovinen Papillomvirus ausgegangen. Dies kann heute aufgrund moderner Nachweistechiken als erwiesen angesehen werden.

2.2.1 Papillomviren

Papillomviren gehören zur Familie der Papovaviridae, die die Genera Papillomvirus und Polyomavirus umfaßt. Die Familie wird auch als Tumovirengruppe bezeichnet. Papillomviren sind unbehüllte, kubisch aufgebaute DNS-Viren mit einer Größe von 50 bis 55 nm. Sie bestehen aus einem icosaedralen Kapsid aus 72 Kapsomeren, die ein Core mit einem doppelsträngigen, zirkulären DNS-Molekül $(MG(3 \text{ bis } 5)10^6)$ umschließen (Kaa-den u. Mahnel 1993).

Papillomviren kommen bei vielen Säugetieren vor und besitzen eine hohe Wirtsspezifität. Sie lassen sich mit wenigen Ausnahmen nicht auf andere Tierarten übertragen (Weiss 1990).

Sie induzieren in der Regel gutartige Proliferationen des kutanen Epithels. Die Viren befallen die Basalzellen des Epithels. Viele dieser Zellen degenerieren, einige werden zu exzessivem Wachstum angeregt. Die degenerierenden Zellen synthetisieren Nachkommenvirus, die verhornenden Zellen wachsen zu typischen Papillomen aus (Kaa-den u. Mahnel 1993).

Papillomviren gehören zu den onkogenen DNS-Viren. Diese führen im permissiven Wirt zur Virusreplikation (produktive Infektion), im nichtpermissiven Wirt dagegen zur Zelltransformation. Am besten erforscht ist das SV 40 (Simian Virus 40, Genus: Polyomavirus). Im nichtpermissiven System kommt es zur Integration des viralen Genoms in das der Zelle und damit zur Zelltransformation. Im Unterschied zur produktiven Infektion werden nur die frühen Gene abgelesen, nicht jedoch die späten, die für die Bildung der viralen Strukturproteine verantwortlich sind. Produkte der frühen Gene sind die transformierenden Proteine. Durch fortlaufende Produktion die-

ser Wachstumssignale ohne nachfolgende Virusreplikation gerät die infizierte Zelle in einen permanenten Proliferationszustand. Sie ist der physiologischen Wachstumskontrolle entzogen (Weiss 1990).

Papillomviren werden im Zellkern synthetisiert. Die virale DNS ist dabei in der Regel nicht in die zelluläre DNS integriert. Sie liegt extrachromosomal als replikationsfähiges Episom im Kern der infizierten Zelle und wird durch einen unbekanntem Mechanismus an die Tochterzellen weitergegeben (Amtmann et al. 1980). Nur unter geeigneten Bedingungen wird die Synthese von Nachkommenvirus induziert. Eine Latenz der Virus-DNS kommt häufig vor (Kaaden u. Mahnel 1993).

Bei bestimmten Papillomtypen, für die eine Mitwirkung bei der malignen Entartung der Epithelzellen vermutet wird, hat man Papillomvirus-Genom auch integriert in die Karzinomzell-DNS nachgewiesen. Sowohl die integrierte, als auch die extrachromosomal gelegene Virus-DNS kann nach Kaaden und Mahnel (1993) als Kofaktor bei der Transformation der Papillomzelle zur Karzinomzelle mitwirken, allein aber nicht transformierend wirken.

Zelltransformierende Eigenschaften werden außer bei Papovaviren auch bei Herpes-, Pocken-, Adeno- und Hepadnaviren beobachtet (Weiss 1990).

2.2.1.1 Papillomvirusinfektionen anderer Tierarten

Papillomvirusinfektionen werden häufig beobachtet und sind klinisch relevant. Um einen Einblick in die Vielfalt der durch diese Viren verursachten Erkrankungen zu geben, werden an dieser Stelle die Papillomatosen von Rind und Hund beispielhaft beschrieben.

Die **Papillomatose des Rindes** tritt in verschiedenen klinischen Erscheinungsformen auf und wird durch 6 verschiedene bovine Papillomvirustypen (BPV 1-6) verursacht. Nach Kaaden und Mahnel (1993) induzieren BPV 1 und 2 Fibropapillome der Haut und des Genitalepithels. BPV 3 und 4 induzieren Fibropapillome (BPV 3) bzw. squamöse Papillome (BPV 4) des Digestionstraktes. BPV 5 und 6 sind für die Entwicklung von Fibropapillomen (BPV 5) und Papillomen (BPV 6) an den Zitzen verantwortlich. Klinisch unterscheidet man zwischen der fungiformen Hautpapillomatose der Jungrinder, der filiformen Papillomatose der Zitzen und Euterhaut und der Schleimhautpapillomatose des Schlundes, der Vormägen und der Harnblase, sowie des Genitalapparates (Hofmann 1992).

Als weiteres Beispiel ist die **Papillomatose des Hundes** zu nennen. Sie tritt entweder als Stomatitis papillomatosa beim jungen Hund auf oder führt bei älteren Tieren zu Hautpapillomen. Bevorzugte Lokalisationen der Hautpapillome sind der Kopf, die Pfoten oder der Genitaltrakt. Verursacht werden die Papillome durch das canine Papillomvirus (Suter et al. 1994).

2.2.1.2 Papillomvirusinfektionen des Menschen

Beim Menschen sind bis heute 80 verschiedene humanpathogene Papillomvirus-Typen (HPV 1-80) charakterisiert worden. Man unterscheidet 2 große Subgruppen von HPV-Typen, die **Schleimhaut-Typen** und die **Haut-Typen**. Die bekanntesten Vertreter der Schleimhaut-Typen sind die HPV-Typen 16 und 18, deren DNA in 70-80% aller Zervixkarzinome nachgewiesen wurde. Ihre Beteiligung an der malignen Entartung zervikaler Schleimhautzellen gilt heute als erwiesen. Bei benignen Schleimhautpapillomen werden die HPV-Typen 6 und 11 häufig nachgewiesen (de Villiers 1994). Schneider et al. (1997) klassifizierten bezüglich des malignen Entartungsrisikos bei Schleimhaut-Typen sogenannte „high-risk HPV-types“ (HPV 16, 18, 31, 45) und „low-risk HPV-types“ (HPV 6, 11, 42, 43, 44).

Bei den Haut-Typen findet man den HPV-Typ 1 häufig in plantaren Warzen, den HPV-Typ 2 in vulgären Warzen und die HPV-Typen 3 und 4 in sogenannten flachen Warzen. Bezüglich der einzelnen HPV-Typen konnten deutliche regionale Unterschiede in der Auftrittshäufigkeit nachgewiesen werden. Die Infektion findet in der Regel im Kindesalter statt und verläuft zumeist subklinisch. Eine reduzierte Abwehrlage, wie beispielsweise nach Organtransplantation oder bei einer HIV-Infektion führt zum Ausbruch der Erkrankung (de Villiers 1994). Schneider (1994) nennt als weitere Risikofaktoren für eine Erkrankung häufig wechselnde Geschlechtspartner, Rauchen und die lange Einnahme oraler Kontrazeptiva.

2.2.1.3 *Papillomvirusinfektionen des Pferdes*

A) **Equines Papillom**

Das von O'Banion et al. (1986) identifizierte **equine Papillomvirus** (EPV) induziert beim Pferd kleine, grau bis rosa erscheinende, blumenkohlartige, meist gestielte Warzen an der Haut. Die häufigsten Lokalisationen sind das Maul, die Augenlider und die Ohren. Man findet sie jedoch auch an den Gliedmaßen und am Thorax. Es erkranken bevorzugt junge Pferde im Alter zwischen 6 Monaten und 3 Jahren (Williams 1997). In der Regel zeigt sich spontane Regression innerhalb von 3 Monaten mit nachfolgend ausgebildeter Immunität (Olson u. Cook 1951; Pascoe u. Summers 1981; Williams 1997). Papillome sind kontagiös. Die Übertragung erfolgt durch Kontakt vorgeschädigter Haut mit kontaminiertem Putzzeug oder tierärztlichen Instrumenten. Auch stechende Insekten können Papillomvirus übertragen (Williams 1997).

In einer Untersuchung von Klein et al. (1991) wird für die Entwicklung von Penispapillomen ein anderer EPV-Typ verantwortlich gemacht als für die Hautpapillomatose. Die Autoren stützen diese Behauptung auf die Beobachtung, daß die von ihnen untersuchten Pferde mit Penispapillomen an keiner anderen Körperstelle Papillome aufwiesen. Des Weiteren erkrankten die Pferde in einem wesentlich höheren Lebensalter, durchschnittlich im Alter zwischen 7 und 14 Jahren. Wie auch beim Menschen, entwickeln sich Hautpapillomatosen niemals bösartig. In Bezug auf das Zervixkarzinom beim Menschen wird dem humanen Papillomvirus jedoch eine karzinogene Wirkungsweise zugesprochen. Beim Pferd konnte ein Zusammenhang zwischen dem equinen Papillomvirus und der Entwicklung von Peniskarzinomen nicht nachgewiesen werden. Die Autoren fanden jedoch bei mehreren Pferden sowohl Papillome als auch Karzinome am Penis. Dies könnte ihrer Meinung nach ein zufälliger Befund sein, oder aber das equine Papillomvirus wirkt als Initiator und das Smegma stellt den Tumorpromotor dar. Die Autoren verweisen auf einen Artikel von Plaut und Kohn-Speyer (1947), die nachweisen konnten, daß in die Haut von Mäusen eingebrachtes Pferdesmegma eine karzinogene Wirkung hat.

Klinisch kann man zwischen den typischen **Warzen** und dem sogenannten **auralen Plaque** unterscheiden. Beim auralen Plaque zeigen sich klinisch kleine, runde, depigmentierte Plaques an der Innenfläche der Ohrmuschel. Diese können in jedem Alter auftreten und sind in der Regel reaktionslos. Spontane Regression wird jedoch nicht

beobachtet (Williams 1997). Gerber (1994) ist der Auffassung, daß der aurale Plaque nicht durch das equine Papillomvirus verursacht wird, sondern daß es sich dabei um eine Sonderform des equinen Sarkoids handelt. Nach eigenen Beobachtungen tritt der aurale Plaque häufig in Verbindung mit anderen Sarkoidformen auf, so daß es sich dabei sehr gut um eine Sonderform dieses Hauttumors handeln könnte.

B) Equines Sarkoid

Die ersten Vermutungen über eine infektiöse Ursache wurden von Olson und Cook (1951) geäußert. Sie zeigten, daß **bovines Papillomvirus** (BPV) nach intradermaler Applikation beim jungen Pferd Sarkoide erzeugt. Auch Segre et al. (1955) und Ragland und Spencer (1968) unterstützen diese Theorie. Ragland und Spencer (1969) zeigten, daß nach intradermaler Inokulation von zellfreiem Extrakt von BPV Hauttumore entstanden, die im Aussehen und histologischem Bild dem equinen Sarkoid gleichen. Bei durch BPV-induzierten Tumoren kam es jedoch zur Ausbildung von neutralisierenden Antikörpern. Dies war bei Pferden mit spontan auftretenden Sarkoiden nicht zu beobachten. Ein weiterer Unterschied bestand in der spontanen Regression, welche nur bei induzierten Tumoren zu beobachten war.

Der Nachweis von DNS-Sequenzen ähnlich denen eines Papillomgenoms in Sarkoiden, ließ Spekulationen über eine mögliche Beteiligung eines equinen Papillomvirus aufkommen (Lancaster et al. 1977; Trenfield et al. 1985). BPV-Sequenzen in equinen Sarkoiden zeigten andere Restriktionsenzymanalysen-Muster als die Nukleoid-Sequenzen des Prototyp-Virus, welches nach Ansicht von Angelos et al. (1991) die Vermutung zuläßt, daß es eine durch Mutation entstandene pferdespezifische Variante dieses Virus gibt oder, daß es sich um einen Pferdepapillomvirus mit großer Ähnlichkeit zum BPV handelt.

Zahlreiche Autoren wiesen jedoch durch verschiedene Hybridisierungstechniken BPV-DNS-Sequenzen in der Mehrzahl der von ihnen untersuchten Sarkoide nach (Lancaster et al. 1977 u. 79; Amtmann et al. 1980; Trenfield et al. 1985; Wood u. Spradbrow 1985; Angelos et al. 1991; Otten et al. 1993). Dabei handelte es sich um Sequenzen vom BPV-Typ 1 und 2.

Das multiple Auftreten in einer Herde, Transmissionserfolge mit zellfreiem Extrakt, sowie der BPV-Nachweis durch Southern-Blot-Technik und Polymerasekettenreak-

tion (PCR) sprechen nach Ansicht von Wood und Spradbrow (1985) für eine eindeutige Beteiligung von BPV. Weitere Hinweise für diese Theorie sehen die Autoren in der Tatsache, daß BPV equine Fibroblasten transformiert und nach Inokulation sarkoid-ähnliche Läsionen erzeugt.

Angelos et al. (1991) wiesen BPV-Sequenzen in 29 von 33 untersuchten Sarkoiden nach. In 22 Sarkoiden wurde mittels Restriktionsenzymanalyse (REA) BPV-1-DNS-Sequenzen nachgewiesen, in 7 Sarkoiden BPV-2-DNS-Sequenzen. Auch andere Neubildungen, die histologisch als Granulationsgewebe, Fibropapillom oder Fibrosarkom identifiziert wurden, enthielten BPV-DNS-Sequenzen. Nach Ansicht der Autoren könnte es sich dabei um untypische Sarkoidformen handeln, die mittels REA identifiziert werden könnten.

Otten et al. (1993) wiesen mittels PCR in 58 untersuchten Sarkoiden BPV-DNS nach. In überwiegender Mehrzahl wurde BPV-1-DNS nachgewiesen. Nur 3 Sarkoide enthielten BPV-2-DNS.

Müller (1991) liefert eine detaillierte Beschreibung des BPV-Genoms und gibt somit auf molekularbiologischer Ebene eine mögliche Antwort auf die Frage, warum beim Pferd nach natürlicher Infektion mit BPV eine Immunantwort in Form neutralisierender Antikörper ausbleibt.

Beim BPV-Genom stellt der erste und kleinste Bereich den nicht-kodierenden Kontrollbereich dar, der u.a. den Startpunkt der DNS-Replikation enthält. Der zweite Bereich besteht aus den frühen Genen, deren Produkte für die Transkription und Replikation verantwortlich sind. Den dritten Bereich bilden die späten Gene, die nach der Virusvermehrung exprimiert werden und als Strukturproteine die Bestandteile der Virushülle bilden. Für die Zelltransformation ist im Gegensatz zur Replikation nicht das gesamte Wirtsgenom notwendig, sondern es reicht die Kontrollregion und der Abschnitt mit den frühen Genen. In Sarkoiden konnte nur die Expression der frühen Gene nachgewiesen werden. Die Expression der späten Gene unterbleibt beim Pferd. Diese wären jedoch für die Ausbildung einer Immunantwort und somit für die spontane Regression notwendig.

Beim Pferd verursacht BPV nicht nur eine verstärkte Proliferation epidermaler Zellen wie beim Rind, sondern wirkt auch noch hemmend auf eine Reihe von Genen, die für die Keratinisierung verantwortlich sind. Daher verläuft die Verhornung unvollständig. Der Autor sieht darin die Ursache für die Blutungsneigung und Ulzeration vieler Sarkoide.

Müller und Grissmann (1978) wiesen Papillomvirus-Genom der Nagerart *Mastomys natalensis* nicht nur in zahlreichen Organen, sondern auch in embryonalem Gewebe nach. Sie nehmen daher an, daß das Virus horizontal übertragen wird. Sie konnten eine Aktivierung der latenten Genome mit Tumorpromotoren auslösen. Möglich wäre nach Ansicht der Autoren, daß bei entsprechender genetischer Disposition die Aktivierung persistenter BPV-Genome oder latenter Infektionen durch verschiedene andere Faktoren zur Ausbildung von Sarkoiden führen könnten.

Auch Angelos et al. (1991) vermuten, daß bestimmte Pferde latentes BPV-Genom tragen und daß es durch Traumatisierung von infizierter Haut zur Expression des Virus kommt. Diese Theorie wird durch die Beobachtung unterstützt, daß nach chirurgischer Manipulation in Form von Biopsien ein Tumorwachstum angeregt wird.

Otten et al. (1993) konnten in keiner anderen Geschwulst als dem bovinen Papillom und dem equinen Sarkoid BPV-DNS nachweisen. Für eine latente Präsenz von BPV in normaler Haut konnten die Autoren keinen Anhaltspunkt finden.

Teifke (1994) wies mittels PCR in 97 von 108 untersuchten Sarkoiden BPV-DNS nach, vorwiegend BPV-1. Bei 20 Sarkoiden wurde mittels PCR hergestellter DNS-Sonde eine nicht radioaktive in situ Hybridisierung durchgeführt. Das BPV spezifische Hybridisierungssignal fand sich vor allem im Kern der fibroblastenartigen Tumorzellen des dermo-epidermalen Übergangsbereiches. In epidermisnahen Zellen war der Nachweis von BPV-DNS negativ. Nach Ansicht des Autors ist es daher unwahrscheinlich, daß eine ausbleibende Keratinisierung dafür verantwortlich ist, daß keine Expression der späten Gene stattfindet.

In vivo werden dermale Fibroblasten infiziert und transformiert. Die virale DNS wird repliziert und an gleichartige Zellen weitergegeben. Unter dem Einfluß von Tumorpromotoren kommt es dann zur Proliferation und somit zur Tumorentstehung. Ungeklärt ist, warum die Epidermiszellen nicht infiziert werden und deshalb auch keine reifen Viruspartikel gebildet werden. Der Autor vermutet, daß sie im Gegensatz zu denen des Rindes für das Virus nicht permissiv sind.

Alle untersuchten, unveränderten Hautproben von Pferden ohne Sarkoide waren negativ, so daß eine Persistenz des Virus für den Autor unwahrscheinlich erscheint.

2.2.2 *Retroviren*

Bei der Familie der Retroviridae unterscheidet man sieben Genera.

Genus	Subgenus (Beispiele)	Erkrankungen (Beispiele)
Mammalian Typ B Oncovirus-Gruppe	Murine Mammatumor-Viren	Mammakarzinom, T-Lymphome (Maus)
Mammalian Typ C Retrovirus-Gruppe	Felines Leukämie/Sarkom-Virus	Katzenleukämie, -sarkom
	Reticuloendotheliosis-Viren	Aviäre Retikuloendotheliose
Typ D Retrovirus-Gruppe	Mason-Pfizer-Virus	Retrovirus (Primaten)
Avian Typ C Retrovirus-Gruppe	Aviäres Leukose-Virus	Aviäre Leukose, Sarkome
HTLV-BLV-Gruppe	Humanes T-cell lymphotropes-Virus	HTL-Viren (Mensch)
	Bovines Leukämie-Virus	Enzootische Rinderleukose
Spumaviren	Bovine/Feline Syncytial-Viren	Syncytial-Viren (Rind/Katze)
Lentivirus	Humane Immundeficiency Viren 1, 2	AIDS (Mensch)
	Ovine/Caprine Lentiviren	Maedi/Visna (Schaf)
	Equine Lentiviren	Equine Infektiöse Anämie
	Feline Lentiviren	FIV (Katze)

Tabelle 1: Retroviren, nach Kaaden u. Mahnel (1993)

Retroviren sind sphärische, behüllte Virionen mit einem Durchmesser von 80-100 nm. Sie bestehen aus einer äußeren Hülle, einer inneren Membran und einem zentralen Nukleoid (Core). In der äußeren Hülle sitzen knopfförmige Oberflächenprojektionen, die Träger von Glykoproteiden sind. Das Nukleoid ist meist zentral gelagert (C-Partikel), kann aber auch exzentrisch gelagert sein (B-Partikel).

Retroviren verfügen über zwei virusspezifische Enzyme, die reverse Transkriptase und die Integrase. Mit Hilfe dieser Enzyme können Retroviren ihre genomische RNS in eine basenkomplementäre DNS umschreiben und dann kovalent in die chromosomale Wirtszelle integrieren. Dadurch wird eine lebenslange Viruslatenz möglich.

Die Familie der Retroviridae enthält die einzigen RNS-Viren mit onkogenen Eigenschaften. Sie induzieren vor allem **Leukosen** bei Säugetieren und Vögeln, können aber auch solide Tumoren wie Lymphome, Sarkome und Adenokarzinome verursachen. Die tumorbildenden Viren werden auch als Onkornaviren (Onko + RNA)

bezeichnet. Retroviren vom Genus Lentivirus verursachen **Immundefizienzen** wie beispielsweise das Humane Immundefizienz Virus (HIV) oder der Erreger der Equinen Infektiösen Anämie (EIA) (Kaaden u. Mahnel 1993).

2.2.2.1 Retrovirusinfektionen anderer Tierarten

Retroviren haben in der Veterinärmedizin große Bedeutung. Um dieser Bedeutung in angemessener Form Rechnung zu tragen, werden an dieser Stelle die Rinderleukose (Genus: HTLV-BLV) und die Katzenleukose (Genus: Mammalian Typ C) näher aufgeführt.

Bei der **Leukose des Rindes** unterscheidet man klinisch zwischen der enzootischen lymphatischen Erwachsenenleukose und den sporadisch auftretenden Formen wie der Hautleukose, der Jungtierleukose und der Mastzellenretikulose (Hofmann 1992). Die enzootische Erwachsenenleukose ist gekennzeichnet durch die Bildung von Tumoren z.B. in Lymphknoten, Herz, Abomasum, Niere, Uterus und Darm. Klinisch inapparente und latente Infektionen ohne Tumorbildung werden häufig beobachtet. Die sporadisch auftretenden Formen werden vor allem bei Jungtieren beobachtet. Die Jungtierleukose ist gekennzeichnet durch tumoröse Veränderungen der Lymphknoten sowie Leber- und Milzvergrößerung. Die Hautleukose befällt vorwiegend ausgewachsene Jungrinder und zeigt sich klinisch durch multiple knotenförmige Schwellungen im Kopf- Hals- oder Rumpfbereich (Kaaden u. Mahnel 1993). Bei der sporadisch auftretenden Mastzellenretikulose findet man bei der isolierten Form Mastozytome in der Haut, bei der generalisierten Form metastasierende, maligne Tumoren, die auch das Knochenmark befallen können (Hofmann 1992).

Bei der **Katzenleukose** entwickeln sich Neoplasien der hämatopoetischen Organe. Das klinische Bild dieser Infektion ist geprägt durch die Ausbildung von Lymphomen und Lymphosarkomen, sowie durch Anämie und Immunsuppression. Auch Fruchtbarkeitsstörungen werden beobachtet. Aufgrund der Immunsuppression sind die Tiere anfällig für weitere Infektionen. Häufig erkranken die Tiere an Hämobartonellose, Feliner Infektiöser Peritonitis oder Feliner Panleukopenie. Auch Gingivitiden und Stomatitiden werden vermehrt beobachtet. Die Infektion mit dem Felinen Leukämievirus kann bei entsprechender Immunantwort entweder zur Viruselimination, zu einer latenten Infektion oder einer persistierenden Infektion führen. Klinisch erkranken nur Tiere mit persistierender Infektion. Die Empfänglichkeit der Tiere sinkt deutlich mit zunehmendem Alter (Gaskell u. Bennett 1999).

2.2.2.2 *Retrovirusinfektionen des Menschen*

Die bedeutendste Retrovirusinfektion des Menschen stellt die **HIV-** (Human Immundeficiency Virus) Infektion dar. Aus diesem Grund soll sie hier nicht unerwähnt bleiben.

Zielzellen des HIV-Virus sind CD4⁺ T-Zellen, sogenannte T-Helferzellen. Die Mehrzahl aller HIV-Infektionen wird sexuell und somit durch Schleimhautkontakt übertragen. In den Schleimhäuten werden sogenannte dendritische Zellen infiziert. Diese wandern zum regionalen lymphatischen Gewebe und infizieren dort die im Parakortex angesiedelten CD4⁺ T-Zellen. Durch Zerstörung dieser Zellen und der damit verbundenen verminderten Synthese von Interleukin 2 und Gamma-Interferon kommt es zum Zusammenbruch der zellulären Immunabwehr (Rubbert 1998).

Bezüglich des Krankheitsverlaufes werden verschiedene Phasen unterschieden. Wenige Tage bis Wochen nach der Infektion entwickeln viele Patienten eine „akute HIV Krankheit“ mit vorübergehenden Lymphknotenschwellungen und grippeähnlichen Symptomen. Es folgt danach eine meist über viele Jahre währende „Latenzphase“. Durch den immer stärker werdenden Abfall der CD4⁺ T-Zellen kommt es zum sogenannten „Lymphadenopathiesyndrom“ (LAS), das durch das Vorhandensein von mindestens 2 vergrößerten Lymphknoten außerhalb der Leistenregion charakterisiert ist. Nur unscharf davon abzugrenzen ist der sogenannte „AIDS-related complex“ (ARC), welcher konstitutionelle Symptome wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen oder allgemeines Schwächegefühl beinhaltet. Bei voller Ausbildung der klinischen Symptome, bezeichnet man die Erkrankung als AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome). Neben rezidivierenden Dermatosen und dem Kaposi-Sarkom werden dabei aufgrund der Immunschwäche zahlreiche Erkrankungen durch opportunistische Erreger ausgelöst (Cohen 1998). Die Inkubationszeit ist sehr variabel und liegt zwischen 6 Monaten und 10 Jahren. Die Übertragung erfolgt durch parenterale Inokulation erregerehaltiger Blutbestandteile durch Geschlechtsverkehr, Injektionen und Transfusionen (Rubbert 1998). Die Prognose nach Ausbildung der klinischen Symptome gilt auch heute noch als infaust. In den letzten Jahren gelang es jedoch durch die sogenannte „highly active antiretroviral therapy“ (HAART) die Überlebensdauer vieler Patienten mit bis zu 15 Jahren deutlich zu verlängern (Cohen 1998).

2.2.2.3 *Retrovirusinfektionen des Pferdes*

A) Equine Infektiöse Anämie (EIA)

Bei der EIA unterscheidet man zwischen einer akuten, einer subakuten und einer chronischen Verlaufsform. Das klinische Bild ist geprägt von intermittierendem Fieber, Anämie, Subikterus, Blutungen, Ödembildung, Herzinsuffizienz, Abmagerung sowie Mattigkeit, Benommenheit und Nachhandschwäche. Das Leitsymptom Anämie entsteht durch antikörperbedingte Hämolyse. Latente oder inapparente Formen werden ebenfalls beobachtet. Die Tiere erscheinen dabei gesund, sind aber Virusträger. Die Übertragung kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Neben der intrauterinen Infektion kann eine Ansteckung auch über unsachgerecht desinfizierte tierärztliche Instrumente stattfinden. Die bedeutendste Ansteckungsquelle stellen jedoch blutsaugende Insekten dar. Aus diesem Grund tritt die Erkrankung vor allem in insektenreichen Regionen wie Flußtälern, Sumpf- und Waldgebieten besonders zu warmen Jahreszeiten auf. Der Virus-Nachweis erfolgt mit Hilfe des sogenannten Coggins-Tests. Tierseuchenrechtlich besteht Anzeigepflicht (Eikmeier 1999).

B) Equines Sarkoid

Watson et al. (1972) züchteten eine Zelllinie (MC1) aus einem spontan entstandenen Sarkoid. Diese Zellen zeigten deutliche Malignitätskriterien, wie Verlust der Kontaktinhibition, Veränderungen in der Zellmorphologie sowie Agglutination in Concanavalin A und die Fähigkeit zur Teilung in Agar-Suspension. England et al. (1973) wiesen in dieser Zellreihe elektronenmikroskopisch virus-ähnliche Partikel nach.

Cheevers et al. (1982) isolierten einen Retrovirus aus einer abgeleiteten Zellreihe (T-77-4) eines durch MC1-Zellen induzierten Tumors. Dieser Retrovirus unterschied sich in seinem RNS-Genom deutlich von dem einzigen beim Pferd beschriebenen Retrovirus, der EIA.

Fatemi-Nainie et al. (1984) widerlegten den Zusammenhang zwischen diesem als endogen identifizierten Virus und dem equinem Sarkoid.

2.2.3 *Immunologie*

Immer wieder stellt sich die Frage, warum nur bestimmte Pferde einer Population an equinem Sarkoid erkranken. Ein Versuch dies zu klären liegt in der Betrachtung des Immunsystems erkrankter Pferde, insbesondere des Major Histokompatibilitäts-Komplexes (MHC) sowie bestimmter Leukozyten-Antigene (LA).

Viele Fragen bleiben dennoch offen. Beispielsweise findet man in der Literatur keine Antwort auf die Frage, auf welchem Weg die Infektion stattfindet. Ob eine Infektion auch zwischen Pferden möglich ist, oder nur über das Rind erfolgt und welche Rolle Insekten bei der Übertragung spielen, wird ebenfalls nicht beantwortet.

A) Major Histocompatibility Complex (MHC)

Beim **MHC-Komplex** handelt es sich um eng auf einem Chromosom liegende Gene, welche sogenannte MHC-Antigene kodieren. Diese Antigene spielen bei der immunologischen Erkennung eine wichtige Rolle (Schliesser 1990). Nach Müller (1991) spielt der MHC-Komplex eine wichtige Rolle bei der Anfälligkeit oder auch Resistenz gegen virale Infektionen, einschließlich der Ausbildung von Tumoren. Der Nachweis dieser MHC-Antigene gelingt am leichtesten an den Leukozyten des Blutes (**Leukozyten-Antigene**). Man unterscheidet 2 Klassen von MHC-Antigenen.

Klasse I MHC-Antigene kommen auf allen kernhaltigen Zellen vor und besitzen große Antigenvielfalt. Ihre Funktion besteht in der Regulierung der T-Zellerkennung. Die Expression wird durch Interferone gefördert.

Klasse II MHC-Antigene kommen in Antigen-präsentierenden Zellen, wie beispielsweise B-Lymphozyten und Makrophagen vor und regulieren die Wechselwirkungen zwischen diesen Zellen. Ihre Bildung wird durch Lymphokine verstärkt (Schliesser 1990).

B) Equine Leukozyten-Antigene (ELA)

Lazary et al. (1985) und Meredith et al. (1986) zeigten einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung an equinem Sarkoid und bestimmten ELA-Loci I + II als Geneprodukte des MHC-Komplexes. Lazary et al. (1985) typisierten die ELA von insgesamt 55 schweizerischen und 17 französischen Warmblutpferden, sowie von 24 Irish Hunttern. Der ELA-Haplotyp W3 trat bei an Sarkoid erkrankten Pferden gehäuft auf, und zwar stets in Verbindung mit dem Haplotyp B1. Des Weiteren wurde bei den

untersuchten Irish Huntern der ELA-Haplotyp W11 gehäuft beobachtet, während bei den Warmblutpferden der Haplotyp W5 vermehrt nachgewiesen wurde. Die Tatsache, daß die ELA-Haplotypen W11 und W5 rassespezifisch gehäuft auftraten, läßt nach Ansicht der Autoren die Vermutung zu, daß diese ELA-I-Klasse-Antigene eine Markerfunktion für Gene besitzen, die in einem engeren Zusammenhang mit der Entwicklung von Sarkoiden stehen könnten. Diese Theorie wird unterstützt durch eine Untersuchung der Autoren an Freiburger Pferden, von denen keines der erkrankten Pferde weder die Haplotypen W3/B1 noch W5 oder W11 trugen. Broström et al. (1988) zeigten in einer Studie mit schwedischen Warmblutpferden ebenfalls, daß die Anfälligkeit für equines Sarkoid mit einem autosomal dominanten ELA-Gen mit unvollständiger Penetration assoziiert ist. 18 Loci I und 2 Loci II des ELA-Systems wurden typisiert und es konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen den Loci A3 (Locus I) und W13 (Locus II) und der Erkrankung gezeigt werden. Lazary (1987) bestätigt diesen Zusammenhang nochmals bei einer Untersuchung verschiedener schweizerischer Warmblut-Pferdefamilien. Meredith et al. (1986) vermuten, daß Pferde, die den Haplotyp A3, W13 oder nur W13 tragen, eine eingeschränkte Immunantwort gegen Sarkoid-assoziierte Antigene haben und somit häufiger erkranken als andere Pferde.

Auch bei anderen Erkrankungen scheinen bestimmte ELA-Loci eine wichtige Rolle zu spielen. Beim Sommerkeczem der Islandponys konnte ein gehäuftes Auftreten des ELA-II-Locus W22 nachgewiesen werden. Nach einer schweizerischen Studie erkrankten Freiburger Pferde häufiger an Sommerkeczem als andere Warmblüter und der Haflinger war am häufigsten betroffen. Bei der COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) und dem Kehlkopfpfeifen wurden ebenfalls familiäre Häufungen beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und bestimmten ELA-Loci konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Gerber 1989).

2.2.4 *Allgemeine Faktoren der Tumorentwicklung*

Nach dem Prinzip der allgemeinen Pathologie unterscheidet man endogene und exogene Faktoren der Tumorentwicklung. Diesem Prinzip folgend werden die einzelnen Faktoren nun näher beschrieben.

2.2.4.1 *Endogene Faktoren*

Zu den endogenen Faktoren der Tumorentwicklung zählen das **Lebensalter**, die **Rasse**, die **familiäre Herkunft** und das **Geschlecht**.

Geschwülste können in jedem **Alter** auftreten. Sie werden jedoch vermehrt im höheren Alter beobachtet, beim Pferd am häufigsten zwischen dem 5. und 13. Lebensjahr. Als Ursachen dafür werden eine lange Latenzzeit, das Nachlassen der immunologischen Abwehr im Alter sowie die Summation von Einzeldosen genannt. Bestimmte Geschwülste treten jedoch bevorzugt im jugendlichen Alter auf. Als Beispiel sei hier die Papillomatose bei Rind und Pferd genannt (Weiss 1990). Nach Strafuss et al. (1973) variiert das Alter, in dem Sarkoide auftreten, zwischen dem ersten Lebensmonat und dem 13. Lebensjahr. Die meisten Pferde erkrankten durchschnittlich im Alter von 3,79 Jahren. 89% der von ihnen untersuchten Pferde waren 7 Jahre oder jünger. Marti et al. (1993) behaupten, daß Sarkoide frühestens mit einem Jahr auftreten. Ihrer Untersuchung nach sind Pferde im Alter zwischen 3 und 6 Jahren am häufigsten betroffen. In einer Untersuchung von Brandt et al. (1996) erkrankten 62% der Pferde im Alter zwischen 3 und 8 Jahren

Als Beispiel für eine **Rassendisposition** ist das Auftreten von Melanomen beim Schimmel bzw. beim Araber zu nennen (Weiss 1990).

Sullins et al. (1986) konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Rasse, Geschlecht oder Farbe des Pferdes und der Entwicklung von Sarkoiden feststellen. Vanselow et al. (1988) konnten ebenfalls keine Rassendisposition beobachten, bemerkten jedoch ein auffällig häufiges Auftreten von Sarkoiden bei Pferden brauner Farbe. Brandt et al. (1996) konnten weder eine rasse- noch farbbedingte Häufung von Sarkoiden nachweisen.

Im Gegensatz dazu ergab eine statistische Auswertung der Sarkoid-Fälle an der Universitätstierklinik in Cornell, daß das Quarter Horse ein annähernd doppelt so hohes Risiko trägt, Sarkoide zu entwickeln als Vollblüter. Warmblüter hingegen tragen ein wesentlich kleineres Risiko im Vergleich zu allen anderen Rassen (Marti et al. 1993).

Familiäre Dispositionen werden u.a. beim Osteosarkom des Bernhardiners und der lymphatischen Rinderleukose beschrieben (Weiss 1990).

Bezüglich des equinen Sarkoids berichten Ragland et al. (1966) erstmals eine familiäre Häufung. Von 5 betroffenen Pferden stammten 4 aus einer hoch ingezüchteten Pony-Familie. Auch James (1968) beschreibt eine familiäre Prädisposition. Alle Nachkommen einer Stute entwickelten Sarkoide an verschiedenen Stellen im Alter zwischen 18 und 24 Monaten. Nach dieser Beobachtung liegt seiner Meinung nach die Vermutung nahe, daß eine transovariable oder intrauterine Virusübertragung möglich ist. Stannard und Pulley (1978) berichten ebenfalls von einer familiären Häufung.

Ein Beispiel für eine **Geschlechtsdisposition** ist der Perianaldrüsentumor beim Rüden (Weiss 1990).

Eine Geschlechtsdisposition für das equine Sarkoid konnte in einer Arbeit von Vingerhoets et al. (1988) nicht bestätigt werden. Mohammed et al. (1992) zeigten ebenfalls, daß kein signifikanter Unterschied bezüglich der Erkrankungshäufigkeit zwischen Stuten und Hengsten besteht. Allerdings waren Wallache doppelt so häufig betroffen wie Hengste. In einer Untersuchung von Vanselow et al. (1988) zeigte sich eine Geschlechterverteilung von 42% weiblichen und 58% männlichen erkrankten Tieren. In einer Untersuchung von Brandt et al. (1996) erkrankten in 57% der Fälle Wallache.

Des Weiteren weist das Auftreten von multiplen Primärtumoren bei einem Tier nach Ansicht von Weiss (1990) auf dessen besondere **genetische Veranlagung** für die Entstehung von Geschwülsten hin.

2.2.4.2 Exogene Faktoren

Neben den **viralen Infektionen** zählen **chemische, aktinische, thermische** sowie **mechanische** Noxen zu den exogenen Faktoren der Tumorentwicklung. Transformierende Eigenschaften besitzen unter den DNS-Viren die Papova-, Herpes-, Adeno- und Hepadnaviren und unter den RNS-Viren die Retroviren. **Chemische Noxen** sind beispielsweise polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, N-Nitroverbindungen oder auch anorganische Stoffe wie Schwermetalle. **Aktinische Noxen** in Form von UV- oder ionisierenden Strahlen haben, abhängig von der Strahlendosis, eine

größere Bedeutung als **thermische Noxen**, die nur in seltenen Fällen zur Tumorentwicklung führen.

Unter den **mechanischen Noxen** spielen Verletzungen und chronische mechanische Irritationen eine wichtige Rolle (Weiss 1990).

Nach Ansicht von Sullins et al. (1986) scheinen an für Traumata prädisponierten Körperstellen häufiger Sarkoide zu entstehen. Vanselow et al. (1988) beschreiben eine höhere Aktivität von Sarkoiden im Sommer. Angelos et al. (1991) beobachteten ein deutliches Tumorwachstum nach chirurgischer Manipulation in Form von Biopsien.

Um die Bedeutung der exogenen Faktoren eingehender zu untersuchen, wären Langzeitstudien notwendig, die sich in der Praxis jedoch nur schwer realisieren lassen.

Brandt et al. (1996) gingen in ihrer Untersuchung der Frage nach, ob die Haltungs- und Fütterungsbedingungen einen Einfluß auf die Entstehung von Sarkoiden haben. Es konnte jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden.

2.3 Klinisches Bild

2.3.1 Makroskopisches Bild

Beim equinen Sarkoid sind verschiedene Erscheinungsbilder (**Typen**) zu unterscheiden, wobei in der Literatur unterschiedliche Klassifizierungen beschrieben werden.

Ragland et al. (1970) unterscheiden zwischen einem **verrukösen** (Typ I), einem **fibroblastischen** (Typ II) und einem **Mischtyp** (Typ III). Alle Typen können der Hautoberfläche breit aufsitzend (sessile Form) oder gestielt vorkommen.

Klassifizierung nach Ragland et al. (1970):

Typ I: verrukös

Typ II: fibroblastisch

Typ III: Mischtyp

Lane (1977) spricht von einem Tumor mit variabler epithelialer Komponente, der in Form keratinisierter Plaques, ulzerierter Geschwülste oder gut abgrenzbarer Knoten auftritt. Eine direkte Typeneinteilung liefert er nicht.

Pascoe und Summers (1981) beschreiben erstmals einen weiteren Typ (Typ IV), welcher sich durch ein sehr langsames Wachstum auszeichnet. Es handelt sich dabei um ca. 5-15 mm große, haarlose Hautstellen mit einem oder mehreren kleinen, derben Knoten.

Tarwid et al. (1985) nehmen diesen vierten Typ in ihre Einteilung auf. Sie beschreiben einen **verrukösen** (Typ I), einen **fibroblastischen** (Typ II), einen **Mischtyp** (Typ III) und einen **okkulten** Typ (Typ IV).

Klassifizierung nach Tarwid et al. (1985):

Typ I: verrukös = warzenartig mit trockener, keratinisierter Oberfläche.

Typ II: fibroblastisch = derbe, fibröse Knoten in der Dermis mit nekrotischer Oberfläche und Blutungsneigung.

Typ III: Mischtyp

Typ IV: okkult = verdickte Haut mit rauher Oberfläche, teilweise haarlos.

Diehl et al. (1987) weichen von den oben aufgeführten Klassifizierungen ab und beschreiben nach dem **äußeren Erscheinungsbild** folgende Typen:

Typ I: flach, haarlos, leichte bis mäßige Hyperkeratose

Typ II: verrukös erhaben, breite Basis, starke Hyperkeratose

Typ III: subkutan gut abgrenzbarer Knoten, darüber intakte Haut.

Typ IV: knotig erhaben, Basis breit oder gestielt, ulzerierende Oberfläche.

Die Typen I, II und IV werden von den Autoren als fortschreitende Entwicklungsstadien des Tumors angesehen, während Typ III sowohl adspektorisch als auch chirurgisch eine Sonderstellung einnimmt.

Teifke (1994) beschreibt **verruköse** Sarkoide makroskopisch als deutlich warzenartige Neubildungen mit einer krustösen, oftmals ulzerierenden Oberfläche. Durch Hyperkeratose sind sie grau-weiß, asbestartig verfärbt und die Schnittfläche weist einen gefächerten Aufbau mit papillomatösen Zapfen auf. Der **fibroblastische** Typ stellt sich als noch von intakter Haut bedeckter, demnach subkutan liegender Knoten dar. Die Schnittfläche ist gelblich-weiß, manchmal strahlig gefiedert und von muzinöser Beschaffenheit. Der **Mischtyp** zeigt eine häufig ulzerierte, hyperkeratotische Oberfläche mit darunter gelegenen bindegewebigen Anteil.

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die verschiedenen Klassifizierungen nochmals zusammengefaßt.

Klassifizierung nach:	Typ			
	I	II	III	IV
Ragland et al (1970)	verrukös	fibroblastisch	Mischtyp	
Tarwid et al (1985)	warzenartig mit trockener, keratinisierter Oberfläche	derbe, fibröse Knoten in der Dermis mit nekrotischer Oberfläche und Blutungsneigung	Mischtyp aus I und II	verdickte Haut mit rauher Oberfläche, teilweise haarlos
Diehl et al (1987)	flach, haarlos, leichte bis mäßige Hyperkeratose	verrukös erhaben, breite Basis, starke Hyperkeratose	subkutan gut abgrenzbarer Knoten, darüber intakte Haut	knotig erhaben, Basis breit oder gestielt, ulzerierende Oberfläche
Teifke (1994)	verrukös: warzenartig mit krustöser, oftmals ulzerierender Oberfläche	fibroblastisch: von intakter Haut bedeckter, demnach subkutan liegender Knoten	Mischtyp: häufig ulzerierte, hyperkeratotische Oberfläche mit darunter gelegentlichem bindegewebigen Anteil	

Tabelle 2: Klassifizierung der einzelnen Sarkoid-Typen

Nach Sullins et al. (1986) entstehen verruköse Sarkoide häufig spontan. Im Anschluß an Traumata oder als Rezidiv nach chirurgischer Entfernung zeigen verruköse Formen oftmals eine Umbildung in den fibroblastischen Typ. Fibroblastische Typen können somit nach Ansicht der Autoren zum einen spontan entstehen, zum anderen durch Transformation aus dem verrukösen Typ hervorgehen. Die Mischform tritt seltener auf.

Verschiedene Autoren beschreiben ein unterschiedliches **Wachstumsverhalten** von Sarkoiden. Während manche Neubildungen eine geringe Wachstumsrate zeigen, wachsen andere schnell und aggressiv (Voss 1969; Ragland et al. 1970; Lane 1977; Broström et al. 1988). Eine mögliche Ursache könnte nach Broström et al. (1988 u. 89) eine unterschiedliche Immunantwort gegen sarkoid-assoziierte Antigene sein. Sowohl humorale als auch zellgebundene Immunantworten sind in vitro nachgewiesen worden. Die Bedeutung exogener Faktoren wird leider nicht angesprochen.

Bezüglich der **Lokalisation** können Sarkoide an jeder Körperstelle auftreten. Sowohl Jackson (1936) als auch Head (1965) berichten, daß der Kopf, das ventrale Abdomen und die Gliedmaßen am häufigsten betroffen sind. In einer Untersuchung von Straffuss et al. (1973) waren von 233 untersuchten Tumoren 153 Sarkoide (66%). Von den 153 Sarkoiden befanden sich 35,3% am Kopf, 28,1% an den Hintergliedmaßen, 24,18% an den Vordergliedmaßen und 12,42% am Abdomen.

Von in mehreren Studien insgesamt 662 untersuchten Sarkoiden befanden sich 45,8% an den Gliedmaßen, 31,6% am Kopf einschließlich dem Nacken, 8,8% im Brust- und Stammbereich, 6% an der ventralen Bauchwand und den Flanken, 3,6% an sonstigen Körperstellen und 0,6% an Kastrationswunden (Sullins et al. 1986). In einer weiteren Untersuchung von insgesamt 535 Sarkoiden befanden sich 32% am Abdomen, 16% im Bereich der Vorderbrust einschließlich der Gurtlage, 16% an den Hintergliedmaßen, 14% am Kopf, 8% am Nacken, 7% am Thorax und 7% an den Vordergliedmaßen (Marti et al. 1993).

In der Untersuchung von Brandt et al. (1996) befanden sich von insgesamt 126 Sarkoiden 17,5% am Unterbauch, 13,5% an der Vorderbrust, 12,7% periokulär, 12,7% am Innenschenkel, 12,7% an den Extremitäten, 10,3% im Inguinal- und Präputialbereich, 9,5% am Kopf, 5,6% am Hals, 4,0% in der Gurtlage und 1,6% am Rumpf.

Die Tumorrates an den Gliedmaßen fällt bei Studien aus klimatisch wärmeren Ländern wie Australien oder Südamerika deutlich höher aus. Sie liegt dort bei 36% (Marti et al. 1993). Eine mögliche Ursache für dieses Phänomen wird nicht genannt.

Sarkoide treten **isoliert** oder **multipel** auf. Bei einem Drittel aller erkrankten Pferde treten multiple Tumore auf (Colahan et al. 1982; Reed 1998). Anlässlich des ersten internationalen Workshops über das equine Sarkoid in Bern 1993 berichteten verschiedene Autoren über die durchschnittliche Tumorrates pro Pferd. Vanselow (Australien) berichtet von durchschnittlich 2,3 Tumoren pro Pferd bei 167 untersuchten Pferden. Gerber (Bern, Schweiz) gibt als Durchschnitt 4,7 Tumoren pro Pferd bei 117 untersuchten Pferden an. Herman (Zürich, Schweiz) fand bei 37 untersuchten Pferden durchschnittlich 8 Tumoren pro Pferd (Marti et al. 1993). Es wurden jedoch keine Angaben zum Alter der Pferde sowie zur Krankheitsdauer gemacht.

2.3.2 *Mikroskopisches Bild*

Cotchin (1977) ist der Ansicht, daß Sarkoide keine echten Neoplasien darstellen und daß keine vollständige Abgrenzung zu anderen Bindegewebsproliferationen wie Fibromen oder Granulomen möglich sei. Seine Behauptung wird gestützt durch die Untersuchungen von Williams et al. (1982), welche keinen wesentlichen qualitativen Unterschied zwischen dem Kollagen von normaler Haut und dem von Sarkoiden feststellen konnten. Bezüglich der Quantität lag der Anteil an Typ III Kollagenfasern wesentlich über dem von normaler Haut. Diese vermehrte Kollagensynthese ist nach Ansicht der Autoren ein Beispiel für die Wirkungsweise viraler DNS auf die zelluläre Aktivität.

Histologisch zeigen Sarkoide Akanthose, Hyperkeratose und pseudoepitheliale Hyperplasie der Epidermis. Diese pseudoepitheliale Hyperplasie wird in der Literatur auch als „Rete Ridges“ oder „Rete Pegs“ bezeichnet. Dabei handelt es sich um fingerähnliche Projektionen der Epidermis, die netzfurchenartig in die Dermis einstrahlen. Die dermale Komponente zeigt eine quirl- oder bündelartige Formation von Fibroblasten und Fibrozyten. Daraus ergibt sich ein schiefes, ein gewundenes oder ein fischgrätenähnliches Muster der fibrozellulären Masse. Die Fibroblasten am dermal-epidermalen Übergang sind im rechten Winkel zur Epidermis angeordnet und bilden ein sogenanntes Picket-Fences-Muster. Granulationsgewebe rundet das histologische Bild ab (Baker u. Leyland 1975; Pascoe u. Summers 1981; Tarwid et al. 1985; Sullins et al. 1986).

Nach Auffassung von Tarwid et al. (1985) ist der Anteil an Kollagenfasern vom Alter der Sarkoide abhängig.

Pascoe und Summers (1981) sind hingegen der Ansicht, daß der Kollagenanteil von der Wachstumsgeschwindigkeit abhängt. Dabei besteht der dermale Anteil schnell wachsender Sarkoide aus jungen Fibroblasten mit zahlreichen Mitosen, die sich infiltrativ in die angrenzende Dermis ausbreiten. Ältere, vor allem langsam wachsende Sarkoide bestehen aus reifen Fibrozyten mit geringer Mitoseaktivität. Sie produzieren beträchtliche Mengen an Kollagen und sind scharf von der umgebenden Dermis abgegrenzt.

Nach Sullins et al. (1986) zeigen verruköse Sarkoide eine prominentere epidermale Komponente mit geringerem Bindegewebsanteil. Bei aktiven Tumoren kann der epidermale Anteil auch fehlen. Dies erschwert nach Ansicht der Autoren häufig die Diagnose.

Nach Teifke (1994) ähneln Sarkoide histologisch einerseits Fibrosarkomen, sie metastasieren jedoch nicht. Andererseits zeigen sie, ähnlich den Papillomen in variablem Ausmaß eine Proliferation der Epidermis, die wiederum bei Fibrosarkomen nicht zu beobachten ist. Aus diesem Grund werden nach Ansicht des Autors in früheren Beschreibungen Sarkoide auch als Neurofibrome, Neurofibrosarkome, Fibrome, fibromähnliche Tumore, Spindelzellsarkome und Fibrosarkome niedriger Malignität bezeichnet. Er unterscheidet auch histologisch zwischen dem verrukösen, dem fibroblastischen und dem Mischtyp. Verruköse Sarkoide zeigen eine teilweise starke Reduzierung der mesodermalen Tumorkomponente. Man findet wenige, unregelmäßig in Bündeln angeordnete fibroblastische, spindelförmige Zellen mit zuweilen auffällig großen Kernen. Das hyperkeratotische und akanthotische Epithel weist in der Regel eine ausgeprägte Zackung auf. Diese Sarkoidform kommt nach Aussage des Autors seltener vor als die anderen. Von den 529 von ihm untersuchten Sarkoiden entsprachen 10% diesem Typ. Es dominierte die sessile Wachstumsform. Beim fibroblastischen Sarkoid handelt es sich um eine kompakte, fibrosarkomähnliche Neubildung, die teilweise von hyperplastischem Epithel mit typischen „Rete Pegs“ begrenzt ist. Sie sind häufig gut abgegrenzt, können aber auch Infiltrationen in die Muskulatur oder angrenzendes Bindegewebe aufweisen. In den tieferen Schichten findet man fibroblastenartige Tumorzellen, die wirtelförmig, scherengitter- oder fischgrätenartig angeordnet sind. Dazwischen befinden sich meist starke Ansammlungen von Kollagenfasern. Epidermisnah überwiegt der zelluläre Anteil. 60% der vom Autor ausgewerteten Sarkoide entsprachen diesem Typ. Sessile und gestielte Formen kamen gleich häufig vor. Der Mischtyp zeigt bei starker Hyperkeratose der Epidermis gleichzeitig auch eine starke mesodermale Komponente. 33% der untersuchten Sarkoide entsprachen dem Mischtyp, wobei die sessile Wachstumsform überwog.

2.4 Differentialdiagnosen

2.4.1 *Echte Tumore*

Von den echten Tumoren werden in der Literatur **Papillome**, **Plattenepithelkarzinome**, **Fibrome**, **Fibrosarkome** und **Neurofibrome** als Differentialdiagnosen aufgeführt.

Papillome zählen zu den gutartigen, epithelialen Geschwülsten (Weiss 1990). Sie sind nach dem equinen Sarkoid die zweithäufigste Tumorart beim Pferd (Pascoe u. Summers 1981). Für Tarwid et al. (1985) ist die Abgrenzung zum equinen Sarkoid häufig schwierig. Verruköse Sarkoide zeigen auch histologisch Ähnlichkeiten zu Papillomen und zwar in Form von Hyperkeratose und Hyperplasie der Epidermis. Im Unterschied zu Papillomen ist in älteren Sarkoiden die Proliferation der Fibroblasten jedoch auf die Dermis beschränkt. Nach Sullins et al. (1986) zeigen Papillome im Gegensatz zu Sarkoiden ausschließlich epidermale Veränderungen.

Plattenepithelkarzinome sind bösartige, epitheliale Geschwülste (Weiss 1990). Sie treten bevorzugt ab dem 4. - 5. Lebensjahr auf. Besonders betroffen sind wenig behaarte Körperregionen (Pascoe u. Summers 1981). Die Autoren diagnostizierten in einer Studie insgesamt 55 Plattenepithelkarzinome. 33 dieser Tumore befanden sich in der Augenregion, 16 im Genitalbereich. Plattenepithelkarzinome und equine Sarkoide können nach Ansicht von Tarwid et al. (1985) histologisch leicht unterschieden werden. Bei der Entwicklung von Karzinomen am Penis spielt die Vorhaut eine wichtige Rolle. Bei Menschen, bei denen in frühester Jugend eine Zirkumzision vorgenommen wurde, werden keine Peniskarzinome beobachtet. Aus diesem Grund wird der Smegma-Ansammlung bei der Tumorentstehung eine große Bedeutung zugemessen (Klein et al. 1991).

Fibrome zählen zu den gutartigen, mesenchymalen Geschwülsten. Sie gehen vom Bindegewebe aus. Man unterscheidet das Fibroma durum, welches viele Kollagenfasern und relativ wenige Zellkerne enthält und das Fibroma molle, welches relativ wenig kollagene Fasern und viele Zellkerne enthält (Weiss 1990). Fibrome sind vom umliegenden Gewebe gut abgegrenzte Neoplasien. Sie können zur Kompression des umliegenden Gewebes führen, wachsen jedoch im Gegensatz zum Sarkoid nicht infiltrativ (Tarwid et al. 1985).

Fibrosarkome sind bösartige, mesenchymale Geschwülste, die vom Bindegewebe ausgehen (Weiss 1990). Nach Tarwid et al. (1985) zeigen sie histologisch Anaplasie und metastasieren in innere Organe. Sie kommen im Gegensatz zum Sarkoid nur selten vor.

Neurofibrome zählen zu den perineuralen Fibroblastomen. Der Systematik nach gehören sie zu den mesodermalen Geschwülsten des Nervensystems (Weiss 1990). Pascoe und Summers (1981) diagnostizierten insgesamt 17 Neurofibrome. Alle befanden sich subkutan im oberen oder unteren Augenlid. Sie traten isoliert oder multipel auf in Form von 2-3 mm großen, schrotkugel-ähnlichen Läsionen. Häufig bestand Epithelverlust und es bildete sich Granulationsgewebe ähnlich dem Bild von Sarkoiden des okkulten Typs (Typ IV nach Tarwid et al. 1985). Die für diesen Sarkoid-Typ charakteristischen, haarlosen Stellen im Bereich des Tumors fehlten jedoch bei allen untersuchten Neurofibromen. Nach Tarwid et al. (1985) basiert die histologische Diagnose auf der Anwesenheit eines Nerven.

2.4.2 Tumorähnliche Neubildungen

Differentialdiagnostisch zählen **Granulationsgewebe**, die **kutane Habronematose**, die **Botryomykose** sowie **Pilzgranulome** (Myzetom/subkutane Phykomykose) zu den tumorähnlichen Neubildungen.

Granulationsgewebe entsteht durch eine chronische, proliferative Entzündung mit Wucherung ortsansässiger Bindegewebszellen und Neubildung kleinerer Gefäße. Aufbau und Zusammensetzung des Granulationsgewebes ändern sich mit seinem Alter. Im jungen Granulationsgewebe überwiegen Fibroblasten und -zyten sowie kleine schlingenförmige Gefäße. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der Bindegewebszellen und Gefäße ab, während kollagene Fasern vermehrt auftreten. Auch die Anzahl an Entzündungszellen nimmt mit zunehmendem Alter immer weiter ab. Diese können in altem, fibrösem Granulationsgewebe fast vollständig fehlen (Weiss 1990). Alle 25 von Pascoe (1991) diagnostizierten Fälle von Granulationsgewebe ähnelten klinisch equinen Sarkoiden und entstanden im Anschluß an Traumata oder nach chirurgischen Eingriffen. Auch Tarwid et al. (1985) sind der Auffassung, daß Granulationsgewebe mit epithelialer Hyperplasie nur schwer von einem Sarkoid vom fibroblastischen Typ zu unterscheiden ist. Chronisch ulzerierte Sarkoide sind häufig von Gra-

nulationsgewebe überdeckt. Die Fibroblastenproliferation in tiefer gelegenen Schichten ist jedoch nach Auffassung der Autoren in Sarkoiden typisch und weniger geordnet als in Granulationsgeweben. Des Weiteren fehlt dem Granulationsgewebe die epidermale Komponente (Sullins et al. 1986). Die Autoren sehen daher in traumatisierten oder teilweise entfernten Sarkoiden, die mit Granulationsgewebe verbunden sind, ein diagnostisches Dilemma.

Die **kutane Habronematose** ist eine parasitäre Erkrankung. Sie wird verursacht durch Helminthen-Larven der Gattungen Habronema und Draschia, deren Adultstadien im Magen parasitieren (Magen-Habronematidose) und deren Larven Hautveränderungen (Haut-Habronematidose) oder Lungenläsionen (Lungen-Habronematidose) verursachen können. Die Erkrankung ist weltweit verbreitet. Zwischenwirte und Überträger sind Fliegen. Diese Fliegen setzen die infektionstüchtigen Larven im Bereich der Nüstern oder Lippen ab. Die Larven werden abgeschluckt und gelangen in den Magen-Darmtrakt des Pferdes, wo sie sich zu adulten Helminthen entwickeln. Beim Aufenthalt infizierter Fliegen auf Hautwunden können jedoch ebenfalls Larven auswandern und zum Bild der kutanen Habronematidose führen. Die Larven dringen in das Gewebe ein und bedingen während mehrerer Wochen eine starke Granulation. Eine Weiterentwicklung der Larven erfolgt nicht. An den Prädilektionsstellen entstehen zunächst unscheinbare Dermatiden mit Schwellung und starkem Juckreiz. Später werden die Wundränder nekrotisch und das Granulationsgewebe ragt häufig blumenkohlartig über die Wundfläche hinaus. Die Krankheit entsteht in der warmen Jahreszeit bei erhöhter Fliegenrate und wird auch als schlecht heilende Sommerwunden des Pferdes bezeichnet (Eckert 1992). Nach Pascoe (1991) beginnt die Erkrankung häufig im medialen Augenwinkel oder an der Nickhaut und manifestiert sich sekundär in Wunden oder ulzerierenden Neoplasien. Tarwid et al. (1985) berichten neben dem sekundären Auftreten in Wunden von einer Manifestation am Auge, an den Gliedmaßen und dem Abdomen. Histologisch erfolgt die Diagnose durch den Nachweis von Habronema-Larven.

Die **Botryomykose** ist eine chronische Hautinfektion, die durch Staphylokokken hervorgerufen wird. Über kleinste Hautläsionen dringen die Erreger ins Gewebe ein und führen zu phlegmonösen Schwellungen, aus denen sich Abszesse bilden. Diese Abszesse neigen zur Fistelung und heilen in der Regel nicht von selbst ab (Schäfer et al. 1999). Differentialdiagnostisch zum equinen Sarkoid kommen vor allem die Botryomykose des Euters und die Samenstrangfistel in Betracht.

Beim **Myzetom** handelt es sich um einen umschriebenen Prozeß der Haut samt angrenzender Weichteile. Charakteristisch ist die Ausbildung von sogenannten Granula ("Drusen"). Als Erreger kommen mehrere Pilzarten in Frage. Beim Pferd wurden vor allem Schimmelpilze der Spezies *Pseudoallescheria boydii*, *Curvularia geniculata*, *Bipolaris spicifera* und *Scedosporium prolificans* nachgewiesen. Die Erreger dringen über Hautläsionen ein und führen zu knotigen Umfangsvermehrungen, die ein erhebliches Ausmaß annehmen können. Dringt der Erreger in die Tiefe vor, kann es zu Knochendestruktionen durch Periostitis und Osteomyelitis kommen. An der Hautoberfläche entwickeln sich mit fortschreitender Krankheitsdauer mächtige pseudoepitheliomatöse, verrukös-papillomatöse Prozesse (Schäfer et al. 1999).

Subkutane Phykomykosen werden durch die Erreger *Pythium insidiosum* (Pythiosis), *Bsidiobolus ranarum* (Basidiobolomykose) und *Canidiobolus coronatus* (Canidiobolomykose) verursacht. Die Erkrankungen, die mit ulzerativen Granulomen der Subkutis einhergehen, werden vor allem in den USA und in tropischen Gebieten beobachtet. Sie spielen in Europa keine Rolle (Schäfer et al. 1999).

Nach Ansicht von Tarwid et al. (1985) zeichnen sich Pilzgranulome durch starken Juckreiz aus. Des Weiteren sind sie histologisch leicht durch den Nachweis von Pilzhyphen zu diagnostizieren.

Nach Kraft (1997) kommen beim flachen Sarkoid-Typ auch **Pyodermien** und die **Alopecia areata** differentialdiagnostisch in Frage.

2.5 Therapeutische Möglichkeiten

Neben der **chirurgischen Entfernung** gibt es zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten, die im folgenden näher besprochen werden. Auf Grund ihres Wirkprinzips lassen sie sich in 4 Kategorien einteilen. Ein therapeutisches Grundprinzip besteht in der **Zerstörung von Tumorzellen** mittels Kälte, Hitze oder Strahlung, da Tumorzellen auf diese Einflüsse empfindlicher reagieren als gesunde Zellen. Zu diesen Behandlungsmöglichkeiten zählen die **Kryochirurgie**, das **Kauterisieren**, die **Lasertherapie**, die **Hyperthermie** sowie die **Radiotherapie**. Ein weiteres Grundprinzip stellt die **Aktivierung des Immunsystems** dar. Zum Einsatz kommen verschiedene **Immuntherapeutika**. Wichtigster Vertreter dieser Gruppe ist BCG (Bacillus Calmette Guerin), ein abgeschwächter Stamm von *Mycobacterium bovis*. Auch Paramunitätsinducer wie attenuiertes Schafpockenvirus (Baypamun^R) oder inaktiviertes *Corynebacterium parvum* kommen zum Einsatz. Die Verwendung einer Autovakzine aus entferntem Tumormaterial zählt ebenfalls zur Gruppe der Immuntherapeutika. Des Weiteren werden **chemotherapeutische Behandlungsmethoden** beschrieben, bei denen mittels **Zytostatika** das Zellwachstum gehemmt wird. Verwendung finden die Stoffe 5-Fluorouracil, Podophyllum, Cisplatin oder Xanthatverbindungen (D609). Auch die **Homöopathie** findet ihren Einsatz. Zahlreiche Stoffe werden angewandt, die später im Einzelnen aufgeführt werden.

Bertone und McClure (1990) empfehlen die Kombination verschiedener Behandlungsformen. Die jeweilige Behandlungsform ist abhängig von der Lokalisation, Größe und Aggressivität der Tumore. Auch die Bedeutung von klinischer Erfahrung sowie der räumlichen, technischen und personellen Möglichkeiten sollte nicht unterschätzt werden.

2.5.1 Chirurgische Entfernung

Nach Diehl et al. (1987) sollte bei alleiniger chirurgischer Entfernung immer ein primärer Wundverschluß angestrebt werden. Als chirurgisch anspruchsvoll werden Sarkoide im Bereich des Auges, am Ohrgrund und in der Sattel- und Gurtlage angesehen. Nahtdehiszenzen treten häufig durch zu hohe Spannungen oder Infektionen auf und scheinen der Auslöser für Rezidive zu sein. Vor allem beim Typ IV (nach Diehl et al. 1987) kommt es aufgrund des nekrotischen und infizierten Überzuges zur Keimverschleppung in die Tiefe. Zudem besitzt diese Tumorart nicht selten eine

breite Basis, die eine chirurgische Entfernung erschwert. Hohe Rezidivraten zeigen Sarkoide bei unvollständiger Entfernung, in spannungsreichen Gebieten und bei generalisiertem Tumorbefall. Bertone und McClure (1990) sprechen von einer 50%igen Rezidivrate bei alleiniger chirurgischer Entfernung.

Nach Piscopo (1999) ist die Operationstechnik entscheidend für die Rezidivrate bei chirurgischer Entfernung. Die Autorin nennt eine Rezidivrate von 76% bei chirurgischer Entfernung am stehenden Patienten und eine Rezidivrate von nur 20%, wenn die Pferde abgelegt werden. Begründet werden diese unterschiedlichen Rezidivraten mit der Möglichkeit der weiträumigeren Entfernung der Sarkoide beim abgelegten Pferd.

Wilson et al. (1987) beschreiben die chirurgische Entfernung, kombiniert mit sofortiger **dünnschichtiger autogener Hautverpflanzung**. Die Vorteile dieser Behandlungsmethode liegen in einem stabileren Narbengewebe mit geringerer Narbenstruktur und einer kürzeren Heilungsdauer. Auch ein Haarwuchs kann beobachtet werden, wenn genügend Haarfollikel mit übertragen werden. Des Weiteren wird das Auftreten von Sekundärinfektionen minimiert. Adams et al. (1988) empfehlen eine chirurgische Entfernung unter histologischer Kontrolle. Diese Methode empfiehlt sich besonders für Sarkoide an Körperstellen, die eine großzügige Entfernung verbieten, wie beispielsweise am Auge. Der entfernte Tumor wird durch Horizontalschnitte auf Vollständigkeit untersucht. Eventuell verbliebenes Tumormaterial kann dann gezielt entfernt oder, falls dies nicht möglich ist, durch eine zusätzliche Therapie (z.B. Immuntherapie) bekämpft werden.

Brandt et al. (1996) berichten von der Kombinationsbehandlung aus intratumoraler Immuntherapie mit BCG und anschließender chirurgischer Entfernung. Die Autoren empfehlen eine zweimalige Injektion von 1 ml BCG pro walnußgroßem Sarkoid im Abstand von 14 Tagen. Anschließend erfolgt die chirurgische Exzision, falls keine vollständige Tumorrückbildung erzielt werden konnte. Durch die Kombinationstherapie rezidierten 2 von 33 Sarkoiden. Das entspricht einer Rezidivrate von nur 6,1%. Bei alleiniger chirurgischer Behandlung lag die Rezidivrate bei 52,6%.

Simhofer und Kleiter (2000) beschreiben eine weitere Kombinationsbehandlung bestehend aus chirurgischer Entfernung und anschließender intratumoraler Chemotherapie mittels einer Cisplatin-Emulsion. Cisplatin stand dabei als Trockensubstanz in Form von 10 mg Ampullen zur Verfügung und wurde in 4 ml NaCl-Lösung aufgelöst. Der wässrigen Lösung wurde 1 ml steriles, gereinigtes Mandelöl zugesetzt.

Nach chirurgischer Entfernung wurde in die noch nicht verschlossene Wunde 1 mg Cisplatin (0,5 ml Emulsion) pro cm³ Gewebe (Wundbereich/Tumor plus 1 cm Umgebung) injiziert. Anschließend erfolgte ein primärer Wundverschluß durch Einzelknopfhefte. Insgesamt wurden 92 Sarkoide mit dieser Kombinationstherapie behandelt. Die Heilungsrate lag bei 91,2%.

Carstamjen und Lepage (1998) beschreiben als weitere Methode das **Abbinden** gestielter Sarkoide mittels Gummiringen oder Fäden. Während der gestielte Teil des Tumors abfällt, soll das verbleibende Tumormaterial das Immunsystem stimulieren und zur Heilung führen. Da aber keine vollständige Entfernung erreicht wird, besteht auch immer die Gefahr, daß der Tumor weiterwächst. Als Komplikationen können Blutungen und Infektionen auftreten. Die Vorteile dieser Methode liegen nach Ansicht der Autoren in der leichten Handhabung, dem geringen Kostenaufwand und der Schmerzfreiheit. Bezüglich der Heilungsrate liegen keine empirischen Daten vor. Nach eigenen Erfahrungen kann die Aussage bezüglich der Schmerzfreiheit keinesfalls unterstützt werden.

2.5.2 *Kryochirurgie*

Bei der Kryochirurgie wird Gewebe mittels extremer Kälte zerstört. Als Kältequelle kommen neben **flüssigem Sauerstoff** auch **Kohlendioxid**, **Stickoxide** sowie **flüssiger Stickstoff** in Frage. Flüssiger Stickstoff, mit einer Temperatur von minus 196°C, stellt in der Medizin das Mittel der Wahl zur Hauttumorentfernung dar. Er kann als Spray oder mittels Kontaktsonde angewendet werden. Die sichere Zerstörung der Tumorzellen ist abhängig vom erzielten Kältegrad, der Einfriergeschwindigkeit, der Gewebeart bzw. seinem Wassergehalt, der Auftaugeschwindigkeit, sowie der Zahl folgender Gefrier- und Auftauzyklen (Diehl et al. 1987).

Die Angaben bezüglich des zu erreichenden Kältegrades variieren in der Literatur. Nach Lane (1977) sollte die Gefriertemperatur mindestens minus 20°C betragen. Farris et al. (1975 u. 76) empfehlen minus 25°C, Joyce (1975) fordert eine Mindesttemperatur von minus 30°C. Die Überwachung der benötigten Gefriertemperatur mittels Thermosonde ist in jedem Fall anzuraten (Joyce 1975). Zu geringe Temperaturen führen zu einer unzureichenden Zellzerstörung, zu tiefe Temperaturen zerstören auch das umliegende, gesunde Gewebe (Lane 1977).

Nach Diehl et al. (1987) ist die Einfriergeschwindigkeit entscheidend für die intrazel-

luläre Eisbildung, die erst bei einer Geschwindigkeit von über 100°C pro Minute erfolgt. Je schneller die Einfrierphase und je langsamer die Auftauphase vor sich gehen, desto größer ist der Zellzerstörungseffekt. Aus diesem Grund sollte die Auftauphase ohne äußere Beschleunigung stattfinden. Bei einer schnellen Einfriergeschwindigkeit kommt es zu einer stärkeren Dehydratation der Zelle, aber auch zur Ausbildung kleiner Eiskristalle. Kleine Eiskristalle haben einen schwächeren Zellzerstörungseffekt als große. Bei langsamer Auftauphase kommt es jedoch zur Umbildung der kleinen Kristalle in große.

Weiterhin führt der Einfriervorgang zur Denaturierung von Proteinen und Lipoproteinkomplexen der Zellmembran. Durch Aufquellung birst die Zelle mechanisch (Robinson 1997).

Neben der direkten Zellzerstörung durch Kälte, kommt es durch Thrombenbildung im Kapillargebiet zum Sauerstoffmangel und damit zur Nekrose des Gewebes (Joyce 1975). Der Kryochirurgie wird zudem eine immunologische Wirkungsweise zugesprochen, da nach kryochirurgischer Behandlung auch eine Regression unbehandelter Tumore zu beobachten ist (Lane 1977). Joyce (1975) konnte nach kryochirurgischer Behandlung einen Anstieg des tumorspezifischen Antikörper-Titers beobachten. Nach Lane (1977) beruht der zu beobachtende immunologische Effekt vermutlich auf der Freisetzung von Lipoprotein-Komplexen durch die Zellzerstörung. Unklar ist, ob es sich dabei um eine spezifische oder eine unspezifische Reaktion handelt. Nach Diehl et al. (1987) ist die langsame Auftauphase entscheidend für den kryoimmunologischen Effekt. Durch die Veränderungen im Gewebe kommt es entweder zur Freisetzung zuvor gebundener Tumorantigene oder durch die Veränderung der Zellproteine entstehen neue antigene Eigenschaften.

Da der kryologische Effekt in Sondennähe am größten ist, sollten Sarkoide mit einem Durchmesser von mehr als 6 cm vor der Behandlung chirurgisch verkleinert werden (Farris et al. 1975). Krahwinkel et al. (1976) raten zu einer chirurgischen Reduzierung bereits ab einem Tumordurchmesser von mehr als 2 cm. Lane (1977) empfiehlt die Entfernung von mehr als 3 cm großen Sarkoiden.

Krahwinkel et al. (1976) empfehlen außerdem die Abdeckung des angrenzenden Gewebes bei der Anwendung von Stickstoffspray. Des Weiteren sollte die Sicherheitszone im angrenzenden Gewebe, soweit möglich, einen halben Zentimeter betragen. Großzügige Behandlung gesunden Gewebes sollte vermieden werden. Eine Kontrolle der Behandlung mittels Biopsie halten die Autoren für sinnvoll, um erneute

Behandlungen frühzeitig zu beginnen.

Aufgrund der geringen bis fehlenden Narbenbildung eignet sich die Kryochirurgie nach Lane (1977) besonders für die Behandlung von Sarkoiden im Bereich des Auges. Zeidner und Bracken (1985) raten jedoch von einer kryotherapeutischen Behandlung bei Sarkoiden am Auge ab. Augendehformationen, Augenlidverlust und Korneaverletzungen werden als Risiken aufgeführt. Weiterhin kann es zu Fazialislähmungen kommen.

Bertone und McClure (1990) empfehlen diese Therapieform nicht für Lokalisationen, an denen Versorgungsstrukturen verlaufen und an denen wenig Unterhautgewebe vorhanden ist. Beispiele für solche Lokalisationen sind der Bereich des Auges und der Gliedmaßen.

Generell wird ein zweimalig wiederholter Einfrier- und Auftauzyklus empfohlen (Joyce 1975; Farris et al. 1975; Lane 1977).

Als Vorteile der Kryochirurgie sind die einfache Handhabung, die geringe Blutungsneigung, die geringe Schmerzhaftigkeit des Eingriffs sowie der positive kosmetische Effekt zu nennen (Joyce 1975; Farris et al. 1975; Lane 1977).

Ein Nachteil der Kryochirurgie liegt in der Zerstörung der Melanoblasten. Die behandelten Hautstellen bleiben unpigmentiert, nachwachsende Haare sind weiß (Lane 1977). Zudem ist der Kostenaufwand für das aufwendige Instrumentarium ein entscheidender Nachteil (Joyce 1975). Die Rezidivraten liegen bei durchschnittlich 30% (Joyce 1975; Lane 1977; Diehl et al. 1987). Bei multiplem Befall liegen sie höher als bei isoliertem Auftreten (Krahwinkel et al. 1976).

2.5.3 Lasertherapie

Nach Diehl et al. (1987) sind die Haupteinsatzgebiete des Lasers in der Medizin das Koagulieren, Schneiden und Verdampfen. Es wird dabei die Wärmewirkung der Strahlung genutzt. Bei der Erwärmung auf 60°C kommt es zur Denaturierung von Eiweiß, Erwärmung auf 100°C hat Austrocknung und Schrumpfung des Gewebes zur Folge. Eine Erhitzung auf über 350°C führt zur Verdampfung. Diese Stadium wird zum Schneiden oder Vaporisieren gebraucht.

Die am häufigsten in der Medizin verwendeten Laser sind der **CO₂**- und der **Nd:YAG-Laser** (Neodymium:yttrium-aluminium-garnet-Laser) (Mc Conaghy et al. 1994).

Ein CO₂-Laser besitzt eine geringe Eindringtiefe bei hoher Leistungsstärke. Er ist daher ideal zum Einsatz als Lichtskalpell. Der Schnitt wird berührungslos durchgeführt, kleine Blutgefäße werden sofort koaguliert. Die Operation verläuft dadurch recht unblutig und mit einer nur wenige zehntel Millimeter großen Nekrosezone (Diehl et al. 1987).

Der Nd:YAG-Laser besitzt eine höhere Eindringtiefe und führt daher zur besseren Hämostase aber auch zu extratumoralen Nekrosen. Dem CO₂-Laser ist aufgrund seiner minimalen Umgebungszerstörung, der unkomplizierten Heilung und des positiven kosmetischen Effektes der Vorzug zu geben (Mc Conaghy et al. 1994).

Die Nachteile des Lasers liegen im hohen technischen Aufwand, Beachtung der Schutzmaßnahmen für Pferd und Personal und in den hohen Kosten.

Während Diehl et al. (1987) eine Rezidivrate von 18,6% angeben, lag diese bei der Untersuchung von Brandt et al. (1996) mit 78,9% wesentlich höher.

2.5.4 Hyperthermie

Bei der Hyperthermie wird der Tumor mittels Radiofrequenzstrom (2MHz) mehrmals auf 50°C erwärmt. Bei dieser Therapie wird der synergistische Effekt von Strahlung und entstehender Wärme genutzt, um Tumorzellen zu zerstören (Bertone u. McClure 1990).

Schon Müller (1976) berichtet über die erfolgreiche Behandlung mehrerer Pferde mit Plattenepithelkarzinomen und Sarkoiden an den Geschlechtsorganen unter Anwendung einer lokalen Hyperthermie von 45°C.

Hoffman et al. (1983) behandelten insgesamt 3 Pferde mit intratumoraler Hyperthermie. Mittels einer Sonde wurde der Tumor an mehreren Stellen auf 50°C für 30 Sekunden erhitzt. Die Behandlung wurde 2 bis 3 mal wiederholt im Abstand von 2 bis 3 Wochen. Der kosmetische Effekt war gut, Haarkleid und Haut regenerierten fast vollständig. Weitere klinische Erfahrungen mit dieser Behandlungsmethode liegen leider nicht vor.

2.5.5 Radiotherapie

Theon und Pascoe (1994) berichten von der interstitiellen Brachytherapie mittels **Iridium 192** Implantaten. Es wurden insgesamt 115 periokulare Tumore behandelt, 52 Plattenepithelkarzinome und 63 Sarkoide. Gute Erfolge konnten bei Tumoren mit

einem Durchmesser bis zu 5 cm erreicht werden. Bei größeren Tumoren scheint die Strahlendosis nicht auszureichen und es wird eine vorherige Tumorexzision empfohlen. Die Implantate wurden im Abstand von 1 Zentimeter gesetzt, mit einer Strahlungsintensität der einzelnen Implantate von $(2,2 \text{ bis } 3,7)10^{-8}$ Bq. Die Implantate verblieben durchschnittlich 7 Tage im Tierkörper. Der Therapieerfolg trat innerhalb eines Jahres ein und ist somit als sehr langsam anzusehen. Die besondere Qualifikation des Personals im Umgang mit radioaktivem Material und die gesetzliche Genehmigung dieses Verfahrens schränken diese Behandlungsmethode erheblich ein. Als lokale Nebenwirkungen traten Schwellungen, Erytheme und nässende, lokale Infektionen auf. Als chronische Schäden wurden Nekrosen, Fibrosen, sowie selten Entropiumbildung und palpebrale Phimose, Katarakt, Keratitis und korneale Ulzerationen beobachtet. In 21,7% der Fälle trat vollständige Haarlosigkeit im behandelten Gebiet auf, in 78,3% wurden Pigmentationsstörungen beobachtet. Die Rezidivrate im Zeitraum von 5 Jahren betrug bei Sarkoiden 26%, bei Plattenepithelkarzinomen 36,5%.

Weitere Radioisotope, die in der Brachytherapie Anwendung finden, sind **Radon 222**, **Gold 198**, **Cesium 137**, **Jod 125** und **Cobalt 60** (Houlton 1983).

Bertone und McClure (1990) berichten von der Kombination der Strahlentherapie mit chirurgischer Entfernung oder Hyperthermie, welche den Zellzerstörungseffekt der Strahlentherapie unterstützt.

In der Bundesrepublik Deutschland ist die Radiotherapie in der Veterinärmedizin nicht gestattet.

2.5.6 Immuntherapie

Grundlegende Ziele der Immuntherapie sind die Steigerung der unspezifischen Abwehr mittels sogenannter Immunmodulatoren wie beispielsweise **BCG** oder **Baypamun^R** sowie die Aktivierung der spezifischen Abwehr durch Immunisierung mit **autologem Tumormaterial**. Entartete und vom Körper nicht als fremd erkannte Zellen sollen so erkennbar und angreifbar gemacht werden.

BCG (Bacillus Calmette Guerin), ein abgeschwächter Impfstamm von Mykobakterium bovis ist Potentiator bzw. Modulator des Immunsystems (Lavach et al. 1985). Die lokale Immuntherapie induziert eine unspezifische, zelluläre Zytotoxizität sowie eine spezifische, humorale Immunität (Wyman et al. 1977; Murphy et al. 1979;

Schwartzman et al. 1984; Lavach et al. 1985; Zeidner u. Bracken 1985; Webster u. Webster 1985; Vanselow et al. 1988). Bei der zellulären Abwehr kommt den Makrophagen eine besondere Bedeutung zu. Ihre Wirkung beruht entweder auf ihrer proteolytischen Aktivität oder der Freisetzung freier, zytotoxischer Sauerstoffradikale (Lavach et al. 1985; Vanselow et al. 1988; Webster u. Webster 1985). Des Weiteren sensibilisieren sie T-Zellen, welche mittels zytotoxischer Lymphokine oder durch direkten Kontakt mit der Tumorzelle zu deren Zelltod führen (Murphy et al. 1979; Schwartzman et al. 1984; Lavach et al. 1985; Webster u. Webster 1985; Vanselow et al. 1988). Auch die Ausbildung einer allergischen Reaktion vom verzögerten Typ ist eng mit der Tumorregression verbunden (Murphy et al. 1979; Lavach et al. 1985). Bezüglich der humoralen Abwehr stimuliert BCG die Antikörperproduktion gegen heterologe Tumorantigene (Lavach et al. 1985). Einige Tumorzellen werden durch Phagozytose lysiert und entlassen tumorassoziierte Antigene. Diese werden T-Lymphozyten präsentiert und rufen eine tumorspezifische Immunantwort hervor. Tumornekrose und Regression folgen (Schwartzman et al. 1984). Tumorspezifische Antigene sind für verschiedene Tumorarten nachgewiesen worden, wie beispielsweise für Melanome, Sarkome und Lymphosarkome (Murphy et al. 1979).

Für eine Beteiligung der humoralen Abwehr spricht zudem, daß auch nicht direkt behandelte Sarkoide während der Behandlung Regression zeigten (Webster u. Webster 1985). Auch histologisch konnte kein direkter Kontakt zwischen den Entzündungszellen und den Fibroblasten im Nekrosegebiet beobachtet werden (Vanselow et al. 1988).

Bei der BCG-Therapie unterscheidet man zwischen der Behandlung mit lebenden (Wyman et al. 1977) oder inaktivierten BCG-Organismen (Vanselow et al. 1988) und der Behandlung mit BCG-Zellwandfraktionen (Schwartzman et al. 1984; Lavach et al. 1985; Zeidner u. Bracken 1985; Owen u. Jagger 1987).

Die Wirksamkeit von BCG ist abhängig von der Aufbereitung und Konzentration der verwendeten Vakzine, der Applikationsart, dem Tumortyp und seiner Lokalisation sowie vom direkten Kontakt zwischen den BCG-Komponenten und den Tumorzellen und einem immunkompetenten Patienten (Murphy et al. 1979; Zeidner u. Bracken 1985). Die Anwendung von BCG-Zellwandfraktionen erfolgt in Kombination mit Trehalose Dimykolat (TDM) in Form einer Zellwand-Öl-Suspension (Schwartzman et al. 1984; Lavach et al. 1985; Zeidner u. Bracken 1985; Owen u. Jagger 1987). Die Kombination von Zellwandfraktionen und Öl führt zu einer Steigerung der immuno-

logischen Reaktion (Lavach et al. 1985). Das Öl bewirkt eine langsamere Freisetzung der Mykobakterien und ist somit für den Depot-Effekt verantwortlich. Dadurch ist eine längere Antigen-Stimulation von T-Zellen und Makrophagen möglich (Schwartzman et al. 1984). Sowohl BCG-Zellwandfraktionen als auch TDM allein vermögen keine Tumorregression zu bewirken. In Kombination wirken sie jedoch synergistisch (Zeidner u. Bracken 1985). TDM wird als Adjuvans der Zellwandfraktion an die Öltröpfchen gebunden und aktiviert vorhandene T-Zellen (Schwartzman et al. 1984).

Die Verwendung von lebenden BCG-Organismen birgt ein höheres Risiko für systemische Reaktionen, wie granulomatöse Entzündungen und anaphylaktische Reaktionen. Diese Reaktionen entstehen durch metabolisierte Proteine der Bakterien, die zur Antikörperreaktion führen. Die verwendeten Zellwandfraktionen sind proteinfrei und daher nicht in der Lage anaphylaktische Reaktionen hervorzurufen (Lavach et al. 1985; Owen u. Jagger 1987). Des Weiteren gelangen keine lebenden Bakterien in den Organismus, die dort bei immunsupprimierten Patienten zu einer Infektion führen könnten (Zeidner u. Bracken 1985). Lavach et al. (1985) beobachteten bei der Verwendung von lebenden BCG-Organismen eine anfängliche Tumorvergrößerung. Zum einen könnte es sich dabei um eine Entzündungsreaktion gehandelt haben, zum anderen vermuten sie, daß der exzessive Antigenanstieg zu einem Antigenblock oder einer zeitweiligen Immunsuppression geführt haben könnte. Bei der Behandlung mit Zellwandfraktionen konnte eine solche Suppressoraktivität in Form eines anfänglichen Tumorwachstums nicht beobachtet werden (Zeidner u. Bracken 1985).

Untersuchungen von Klein (1987) sowie von Bertone und McClure (1990) zeigten, daß die Verwendung von Zellwandfraktionen einen besseren Heilungserfolg lieferten und raten deshalb von einer Behandlung mit lebenden BCG-Organismen ab.

Bezüglich der Behandlungsdauer wurden durchschnittlich 3 bis 5 Injektionen im Abstand von 2 bis 4 Wochen durchgeführt. Die Dosierung betrug in der Regel $1\text{ml}/\text{cm}^2$ Tumoroberfläche (Murphy et al. 1979; Schwartzman et al. 1984; Lavach et al. 1985; Zeidner u. Bracken 1985; Owen u. Jagger 1987; Vanselow et al. 1988). Vanselow et al. (1988) injizierten durchschnittlich $0,25\text{ml}/\text{cm}^2$ Tumoroberfläche. Große Sarkoide wurden vor der Behandlung chirurgisch verkleinert. BCG wurde nicht, wie sonst üblich in den Tumor hineinjiziert. Die Sarkoide wurden umspritzt, um eine Verschleppung von Tumorzellen zu vermeiden.

Brandt et al. (1996) raten zu einer Kombinationsbehandlung aus zweimaliger intratumoraler BCG- Behandlung im Abstand von 2 Wochen und anschließender chirurgischer Entfernung.

Die Heilung dauerte durchschnittlich 3 Monate bei Verwendung von BCG-Zellwandfraktionen (Zeidner u. Bracken 1985; Klein 1987) und durchschnittlich 8 Monate bei Verwendung von BCG-Organismen (Owen u. Jagger 1987; Klein 1987).

Als lokale Nebenwirkungen werden Schwellungen und Ulzerationen beschrieben (Murphy et al. 1979; Schwartzman et al. 1984; Lavach et al. 1985; Zeidner u. Bracken 1985; Vanselow et al. 1988). Diese Reaktionen entwickeln sich innerhalb der ersten 14 bis 24 Stunden und nehmen im Laufe der Injektionen an Intensität zu (Lavach et al. 1985; Vanselow et al. 1988). Murphy et al. (1979) und Zeidner und Bracken (1985) beobachteten den Höhepunkt der lokalen Reaktionen bereits nach der zweiten Injektion.

In Form systemischer Nebenwirkungen konnte ein Temperaturanstieg um 3°C, Anorexie und Unwohlsein der Tiere beobachtet werden (Murphy et al. 1979; Lavach et al. 1985; Zeidner u. Bracken 1985). Vanselow et al. (1988) berichten von einer anaphylaktischen Reaktion, die zum Tod des Tieres führte. Klein (1987) konnte einen deutlichen Leukozytenanstieg innerhalb der ersten 3 Tage nach der Injektion beobachten. Es konnte keine Korrelation zwischen dem Anstieg der Körpertemperatur sowie dem Anstieg der Leukozyten und dem klinischen Ergebnis festgestellt werden. Auffällig war jedoch, daß die vor der BCG Injektion Tuberkulin-positiven Pferde ein deutlich besseres Ergebnis zeigten, als Tuberkulin-negative Pferde.

Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen sollten die Pferde ab der zweiten Behandlung prämediziert werden. Vanselow et al. (1988) empfehlen eine intravenöse Behandlung mit Flunixin-Meglumin in einer Dosierung von 1mg/kg und Prednisolon in einer Dosierung von 2mg/kg, 30 Minuten vor der BCG-Behandlung.

Owen und Jagger (1987) beobachteten, daß Sarkoide im Bereich des Auges wesentlich besser auf die Therapie ansprachen als andere. Sarkoide im Bereich der Achsel reagierten auffallend schlecht. Die Autoren sind daher der Meinung, daß die Lokalisation mit der Aggressivität der Tumore in Beziehung steht. Sarkoide am Auge werden als weniger aggressiv bezeichnet als Sarkoide in der Achselregion. Auch die Jahreszeit wird mit der Aggressivität der Tumore in Beziehung gesetzt. Die Autoren konnten ein gesteigertes Wachstum im Sommer beobachten, welches sie mit einer erhöhten Irritation durch Insekten erklären. Sie raten aus diesem Grund von einer

Behandlung im Sommer ab. Auch die Tumorgröße ist entscheidend für die Regressionsrate (Schwartzman et al. 1984; Klein 1987; Owen u. Jagger 1987). Nach Schwartzman et al. (1984) reicht bei Tumoren mit weniger als 5cm Durchmesser eine zweimalige Injektion aus, um eine vollständige Tumorregression zu erreichen. Klein (1987) berichtet, daß Tiere mit insgesamt weniger als 10cm³ Tumormasse günstig reagierten. Bei einer Tumoroberfläche von mehr als 50cm² zeigten nur noch 50% eine gute Reaktion.

Die Heilungsrate lag in den verschiedenen Veröffentlichungen zwischen 59% und 93%, bei periokularen Sarkoiden sogar bei 100% (Murphy et al. 1979; Schwartzman et al. 1984; Lavach et al. 1985; Zeidner u. Bracken 1985; Owen u. Jagger 1987; Vanselow et al. 1988; Bertone u. McClure 1990; Brandt et al. 1996).

Multiple Sarkoide und solche an den Beinen reagierten im allgemeinen schlecht auf die Behandlung mit BCG (Klein 1987; Vanselow et al. 1988).

Vorteile der BCG-Therapie liegen in der geringen Narbenbildung und der damit verbundenen geringen Funktionsstörung. Dies ist besonders wichtig bei Sarkoiden im Bereich des Auges. Ein Nachteil dieser Therapie ist der lange Behandlungszeitraum (Lavach et al. 1985).

Die häufig verwendete BCG-Vakzine der Firma Behring wird seit Anfang 2000 in Deutschland nicht mehr produziert und auch nicht mehr vertrieben. Als Alternativen stehen eine Lebend-Vakzine der schweizerischen Firma Berna und eine Zellwandfraktion-Vakzine der Firma Vetrepharm (Regressin^R) zur Verfügung (Keller 2000).

Houlton (1983) weist in seinem Artikel auf die zytotoxische Wirkung von **Corynebacterium parvum** (CP) gegen Tumorzellen hin. Insgesamt wurden 16 Pferde behandelt. Zweimalig wurde eine Verdünnung einer CP-Vakzine intratumoral appliziert, wobei 2-15 ml unverdünnter Vakzine verwendet wurden. Zum Verdünnungsgrad wurden keine Angaben gemacht. 4 der 16 Pferde zeigten vollständige Regression, bei allen anderen konnte eine Tumorreduktion beobachtet werden.

Steiner (1989) vergleicht den Behandlungserfolg des Immuntherapeutikums **Nomagen^R** mit der kryochirurgischen Therapie bei 37 Sarkoid-Patienten. Dabei heilten 79% aller kryochirurgisch behandelten Sarkoide innerhalb eines Jahres ab, bei den mit Nomagen^R behandelten waren es hingegen nur 48,5%. Fibroblastische Sarkoide rea-

gierten signifikant besser auf die Kryochirurgie, wohingegen periokulare Sarkoide gut auf die Behandlung mit Nomagen^R ansprachen (83,5%). Nebenwirkungen waren Abszeßbildung im Injektionsgebiet, Temperaturanstieg und Störungen des Allgemeinbefindens. Weitere Studien über den Behandlungserfolg der zuvor aufgeführten Präparate wären wünschenswert.

Studer et al. (1997) behandelten insgesamt 10 Pferde mit **Baypamun^R**, einem Paramunitätsinducer aus attenuiertem Schafpockenvirus. Bei einem Doppelblindversuch wurden 10 Pferde mit Baypamun^R behandelt, 10 Pferde erhielten Placebos. Es wurde immer nur ein Tumor pro Pferd unterspritzt. Nur bei 3 der mit Baypamun^R behandelten Pferde zeigte sich ein weitgehender Rückgang der Sarkoide. Bei den mit Placebos behandelten Pferden reagierten insgesamt 5 Tiere positiv. Nach Ansicht der Autoren handelt es sich daher bei der Tumorregression um eine spontane Reaktion, die nicht im Zusammenhang mit der Behandlung steht.

Eine weitere Behandlungsmethode stellt die **autogene Vakzinierung** dar. Dabei wird entweder tiefgefrorenes Sarkoidgewebe oder eine Vakzine aus homogenisiertem, gefiltertem Gewebe zuvor exzidierter Sarkoide hergestellt. Ziel dieser Behandlungsmethode ist es, mittels der nur in Sarkoidtumorzellen vorkommenden Antigene, eine zellinduzierte Immunität gegen diesen Tumor zu erreichen (Carstanjen u. Lepage 1998).

Bei der **APSI**, der Aktiven Patientenspezifischen Immuntherapie, handelt es sich um eine Form der autogenen Vakzinierung. Dabei wird aus nativem, steril entnommenen Tumormaterial eine Autovakzine hergestellt. Man benötigt dazu eine Mindestmenge von 1g Tumormaterial. In einem speziellen Aufbereitungsverfahren werden die löslichen Komponenten der Tumorzellmembran polymerisiert, so daß sie Antigencharakter erhalten. Dem Impfmateriel wird Utilin S oder Tuberkulin als Adjuvans zugesetzt. Es dient als Indikator für den Zeitpunkt der Auffrischungsimpfung. Die erste Immunisierung erfolgt mit insgesamt 1 ml polymerisiertem Tumormaterial unter Zusatz von 10 Einheiten Tuberkulin subkutan an vier verschiedenen Stellen. Nach einer Pause von 2 bis 6 Wochen beginnen die Boosterinjektionen mit 0,5ml modifiziertem Tumormaterial und entsprechendem Tuberkulinzusatz. Die Boosterinjektionen werden in 3wöchigem Abstand und über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten

durchgeführt (Aichinger 1998). Die Autorin berichtet von einer Studie mit insgesamt 9 Pferden. Die APSI wurde dabei durch orale Verabreichung von Zink-Tetrachlorid und Folsäure unterstützt. Als erwünschte Nebenwirkung konnte eine leichte örtliche Schwellung beobachtet werden, bevor der Tumor vollständig abgestoßen wurde. Die Heilungsrate betrug 100%.

2.5.7 Chemotherapie

Bertone u. McClure (1990) beschreiben eine Behandlung mit den Antimetaboliten **5-Fluorouracil** und **Cisplatin**. Diese Stoffe stehen als Implantate (5-FU/Cis DDP) zur Verfügung, wodurch der Wirkstoff kontinuierlich abgegeben wird. Der Zusatz von Epinephrin verhindert die Absorption und Metabolisierung im Organismus. Es wurden 3 bis 5 Implantate im Intervall von 1 bis 3 Wochen eingesetzt. Die Methode eignet sich nach Auffassung der Autoren besonders zum Einsatz in Regionen mit Versorgungsstrukturen. In 80% der Fälle konnte eine bis zu 50%ige Tumorregression beobachtet werden.

Paterson (1997) berichtet von der Behandlung oberflächlich ulzerierter Plattenepithelkarzinome mit 5-Fluorouracil Salbe (Efudix[®]). Die Behandlung erfolgte täglich einen Monat lang. Die Pferde durften von 10 bis 16 Uhr nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Lokal traten Rötung, Schwellung und Ulzeration der betroffenen Stellen auf. Auch eine geringe Schmerzhaftigkeit war zu beobachten. 5-Fluorouracil wirkt teratogen. Aus diesem Grund ist eine sorgfältige Aufklärung des Patientenbesitzers unbedingt erforderlich. Beim Auftragen müssen in jedem Fall Handschuhe getragen werden. Kontakt zu den Hautstellen sollte vermieden werden. Nebenwirkungen sind Knochenmarksuppression und abdominale Störungen. Bei systemischer Anwendung können neurologische Störungen auftreten. Die Regression der Tumore begann 4 bis 6 Wochen nach Behandlungsbeginn. Proliferative Prozesse sprachen auf die Behandlung schlechter an als ulzerative. Zur Erfolgsrate wurden leider keine Angaben gemacht.

Theon et al. (1993) behandelten 30 Tumore intratumoral mit einer Cisplatin-Emulsion auf Sesamöl-Basis. Bei den Tumoren handelte es sich um 19 Sarkoide, 7 Plattenepithelkarzinome und 4 Papillome. Es wurde viermalig behandelt im zweiwöchigen

Intervall. Die Dosierung für 10-20cm³ Tumore betrug 1mg/cm³ Tumor. Kleinere Tumore erhielten eine Dosis von 1,9mg/cm³, größere eine Dosis von 0,55mg/cm³. Die Injektionen erfolgten an verschiedenen Stellen eines Tumors und im Umkreis von einem Zentimeter im gesunden Gebiet. Bei systemischer Anwendung ist Cisplatin nephrotoxisch, neurotoxisch und führt zu gastrointestinalen Störungen. Die Anwendung der Sesamöl-Emulsion führt zu einer verminderten Resorption des Chemotherapeutikums und somit zu einem hohen lokalen Konzentrationsspiegel ohne systemische Nebenwirkungen. Bei 18 der 19 behandelten Sarkoide konnte eine vollständige Regression erreicht werden. Fibroblastische Sarkoide sprachen schneller auf die Behandlung an als verruköse. Lokale Reaktionen in Form von Schwellungen und Rötungen traten vor allem nach der 3. bis 4. Behandlung auf. Periokulare Sarkoide reagierten stärker mit lokalen Ödemen als andere Sarkoide. Systemische Nebenwirkungen konnten nicht beobachtet werden. Der Nachteil einer intratumoralen Injektion besteht in der Gefahr einer Keimverschleppung von der Tumoroberfläche und somit einer Infektion des Tumors. Diese Gefahr besteht vor allem bei ulzerativen Prozessen. Eine prophylaktische Antibiose wird daher von den Autoren empfohlen. Eine Resistenzbildung gegen Cisplatin konnte nicht beobachtet werden, so daß eine Behandlung von möglichen Rezidiven durchaus möglich ist.

Simhofer und Kleiter (2000) behandelten 31 Sarkoide durch alleinige intratumorale Chemotherapie. In Anlehnung an Theon et al. (1993) wurde eine Cisplatin-Emulsion auf Mandelöl-Basis verwendet. Es wurden nur Sarkoide mit einem maximalen Durchmesser von bis zu 1,5 cm behandelt. 23 Sarkoide zeigten vollständige Remission, 6 verkleinerten sich deutlich. In 2 Fällen konnte ein Tumorwachstum beobachtet werden.

Theon et al. (1999) verglichen in einer Studie die Wirksamkeit von Cisplatin bei perioperativer intratumoraler Applikation und postoperativer intratumoraler Applikation. Proliferative Prozesse reagierten positiver auf die perioperative Behandlung. Die Autoren vermuten, daß die Tumorzellen durch die chirurgische Manipulation stimuliert werden und dadurch empfindlicher auf das Chemotherapeutikum reagieren.

Körner (1976) beschreibt die Behandlung mit **Acidum Arsenicum** (As₂O₃). Acidum Arsenicum wird dabei in Pastenform über mehrere Tage auf die Sarkoide aufgetragen. Durch As₂O₃ kommt es zu einer irreversiblen Lähmung der Kapillargefäße. Die

Gefäßpermeabilität steigt, und Plasma tritt aus. Dies führt zu Mikrothrombenbildung und Unterversorgung des betroffenen Gebietes. Es kommt zur Nekrose des Sarkoidknotens, der nach 1 bis 2 Wochen aus der Unterhaut herausfällt. Die Wunde heilt unter Narbenbildung aus.

Insgesamt wurden 39 Pferde behandelt, durchschnittlich 2 bis 3 mal. Die Heilungsrate betrug 100%.

2.5.8 *Homöopathie*

Wolter (1987) beschreibt verschiedene homöopathische Behandlungsformen. Als Basistherapie zur Stärkung des Immunsystems empfiehlt er die Substanzen **Coffea fosta**, **Echinacea** und **Bufo rana**, welche als Kombination unter dem Namen Viruvetsan^R im Handel sind. Weitere Substanzen sind **Arsenicum album**, **Silicea**, **Graphites**, **Thuja** sowie **Tarantula cubensis**. Die Substanzen werden entweder in Salbenform aufgetragen oder oral verabreicht.

Da Dosierungen und Behandlungszeiträume in der Homöopathie individuell gewählt werden, finden sie hier keine Erwähnung.

Schwierczena (1993) beschreibt eine Behandlung mit homöopathischen Arzneimitteln der Firma Heel. Dabei handelte es sich um die Arzneimittel **Coenzyme compositum**, **Ubichinon compositum**, **Glyoxal compositum** und **Lymphomyosot compositum**. Eine Behandlung besteht aus zwei 15-tägigen Injektionszyklen mit einer 14-tägigen Pause.

Sarkoide vom Typ III (nach Diehl et al. 1987) sprachen auf die Behandlung nicht an. Bei allen anderen Typen konnten gute Erfolge erzielt werden. Bei 9 von 10 behandelten Pferden konnte ein deutlicher Rückgang der Sarkoidgröße erreicht werden. In den meisten Fällen blieb ein 2-3 mm großer, derber reaktionsloser Knoten zurück.

Die nachfolgende Tabelle zeigt einen Behandlungsplan, der von vielen Tierärzten im Berliner Raum angewendet wird (Keller 1999).

Tag	Präparat (jeweils 1 Ampulle i.m.)
1	Coenzyme comp. und Lymphomyosot comp.
2	Ubichinon comp.
3	Glyoxal comp.
4	Coenzyme comp. und Lymphomyosot comp.
5	Ubichinon comp.
6	Coenzyme comp.
7	Ubichinon comp.
8	Glyoxal comp. und Lymphomyosot comp.
9	Coenzyme comp.
10	Ubichinon comp.
11	Coenzyme comp.
12	Ubichinon comp. und Lymphomyosot comp.
13	Glyoxal comp.
14	Coenzyme comp.
15	Ubichinon comp. und Lymphomyosot comp.
16 - 30	Pause
31 - 45	Wiederholung von Tag 1 - 15

Tabelle 3: Behandlungsplan für Heel-Präparate

Folgende Medikamente werden demnach pro Behandlungszyklus benötigt:

Lymphomyosot comp.: 10x

Coenzyme comp.: 12x

Ubichinon comp.: 12x

Glyoxal comp.: 6x

Häufig wird diese homöopathische Injektionsbehandlung als Form der Nachbehandlung im Anschluß an die operative Entfernung der Neubildungen durchgeführt, wobei sehr gute Erfolge erzielt werden konnten (Keller 1999).